

Danuta Nikratowicz

Wczesna diagnostyka i monitorowanie zapalenia błony  
naczyniowej oka u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem  
młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Anna Gotz-Więckowska

Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Poznań 2012

## Spis treści

1. Wstęp	7
1.1. Definicja i klasyfikacja młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) wg ILAR	7
1.1.1. Klasyfikacja MIZS wg EULAR i ACR	8
1.1.2. Epidemiologia MIZS	10
1.1.3. Etiologia MIZS	10
1.1.4. Patogeneza MIZS	11
1.1.5. Cechy kliniczne MIZS	12
1.1.6. Powikłania i następstwa MIZS	12
1.1.7. Diagnostyka MIZS	13
1.1.8. Leczenie farmakologiczne MIZS	16
1.2. Anatomia błony naczyniowej gałki ocznej	19
1.3. Klasyfikacja anatomiczna i nazewnictwo zapaleń błony naczyniowej (ZBN)	20
1.3.1. Podział zapaleń błony naczyniowej	24
1.3.2. Objawy kliniczne zapalenia błony naczyniowej	26
1.3.3. Ocena aktywności zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej	26
1.3.4. Ocena skuteczności leczenia procesu zapalnego	28
1.4. Zapalenie błony naczyniowej w przebiegu MIZS	29
1.4.1. Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS	29
1.4.2. Czynniki ryzyka rozwoju ZBN w przebiegu MIZS	31
1.4.3. Cechy charakterystyczne ZBN w przebiegu MIZS	31
1.4.4. Objawy zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS	32
1.4.5. Powikłania zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS	32
1.4.6. Leczenie zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS	36
1.4.7. Leczenie powikłań zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS	38
1.4.8. Rokowanie w zapaleniu błony naczyniowej w przebiegu MIZS	40
1.5. Zalecenia dotyczące badania okulistycznego u dzieci z MIZS	40
2. Cele pracy	42
3. Materiał	43
4. Metodyka	45
4.1. Rekrutacja pacjentów i schemat badania	45
4.2. Badanie okulistyczne	46
4.2.1. Ostrość wzroku	46
4.2.2. Refrakcja	46

4.2.3. Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego	46
4.2.4. Badanie przedniego odcinka oka	47
4.2.5. Badanie tylnego odcinka oka	47
4.3. Badanie pediatryczne	47
4.4. Analiza statystyczna	48
5. Wyniki	49
5.1. Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej w badanej grupie	52
5.2. Charakterystyka MIZS w badanej grupie	53
5.3. Określenie czasu pomiędzy rozpoznaniem MIZS, a pierwszą kontrolą okulistyczną w badanej grupie	56
5.4. Wiek w momencie wystąpienia i zaawansowanie zmian w oczach u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej	59
5.5. Określenie zależności pomiędzy aktywnością stanu zapalnego i zaawansowaniem zmian w narządzie wzroku, a nasileniem procesu zapalnego w przebiegu choroby stawów u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej	65
5.5.1. Badanie zależności pomiędzy liczbą komórek zapalnych w cieczy wodnistej oraz stopniem jej przymglenia, a parametrami laboratoryjnymi aktywności choroby stawów (CRP, OB) podczas pierwszej i ostatniej wizyty u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej	68
5.5.2. Określenie zależności pomiędzy liczbą komórek zapalnych w cieczy wodnistej oraz stopniem jej przymglenia, a całkowitą oceną dobrego samopoczucia dziecka według rodzica w grupie dzieci z zapaleniem błony naczyniowej	68
5.5.3. Określenie zależności pomiędzy liczbą powikłań zapalenia błony naczyniowej, a całkowitą oceną dobrego samopoczucia dziecka według rodzica w grupie dzieci z zapaleniem błony naczyniowej	69
5.6. Ocena wpływu leczenia MIZS na częstość występowania i zaawansowanie zmian w narządzie wzroku	69
5.6.1. Wpływ leczenia biologicznego na częstość występowania zapalenia błony naczyniowej w całej badanej grupie	69
5.6.2. Wpływ leków stosowanych w terapii MIZS na częstość występowania zapalenia błony naczyniowej w całej badanej grupie	71
5.6.3. Wpływ leczenia biologicznego na narząd wzroku w całej badanej grupie	76
5.6.4. Wpływ leczenia biologicznego na aktywność i zaawansowanie zmian w narządzie wzroku u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej	76
5.6.4.1. Wpływ leczenia biologicznego na aktywność zapalenia błony naczyniowej	76
5.6.4.2. Wpływ leczenia biologicznego na zaawansowanie zmian w narządzie wzroku	81
5.6.5. Wpływ leków zastosowanych w terapii MIZS na aktywność i zaawansowanie	

zmian w narządzie wzroku u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej	84
6. Dyskusja	88
7. Wnioski	106
8. Streszczenie	107
9. Summary	109
10. Piśmiennictwo	111
11. Spis tabel	121
12. Spis rycin	123

## Wykaz skrótów

ACR – (ang. American College of Rheumatology) Amerykańska Szkoła Reumatologii

ANA – (ang. anti-nuclear antibodies) przeciwciała przeciwjądrowe

BZ – bez znaczenia

CRP – (ang. C-reactive protein) białko C-reaktywne

CSA – Cyklosporyna A

c.w. – ciecz wodnista

EBV – (ang. Epstein-Barr Virus) wirus Epsteina-Barr

ECHO – elekroechografia

ELISA – (ang. enzyme-linked immunosorbent assay) test immunoenzymatyczny

EULAR – (ang. European League Against Rheumatism) Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem

HLA – (ang. human leukocyte antigens) ludzkie antygeny leukocytarne

HSP – (ang. heat shock proteins) białka szoku termicznego

Ig – immunoglobulina

IL – Interleukina

ILAR – (ang. International League Against Rheumatology) Międzynarodowa Liga do Walki z Reumatyzmem

JCA – (ang. juvenile chronic arthritis) młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów

JIA – (ang. juvenile idiopathic arthritis) młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

JRA – (ang. juvenile rheumatoid arthritis) młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

k.p. – komora przednia

Laser He-Ne – laser helowo-neodymowy

MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

MPZS – młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów

MRZS – młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

MTX – Metotreksat

NMR – (ang. Nuclear Magnetic Resonance) spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego

OB – Odczyn Biernackiego

p – poziom-p, poziom istotności

RF – (ang. rheumatoid factor) czynnik reumatoidalny

SD – (ang. standard deviation) odchylenie standardowe

Sn – (Snellen) ostrość wzroku do bliży

SUN – Standardization of Uveitis Nomenclature

TINU – (ang. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis) kłębuszkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i zapalenie błony naczyniowej

TK – tomografia komputerowa

TNF – (ang. tumor necrosis factor) czynnik martwicy guza

USG – ultrasonografia

Vis – (łac. Visus) ostrość wzroku do dali

WZW – wirusowe zapalenie wątroby

ZBN – zapalenie błony naczyniowej

ZBN OL – zapalenie błony naczyniowej oka lewego

ZBN OP – zapalenie błony naczyniowej oka prawego

45 kDa DEK – białko wiążące DNA

## 1. Wstęp

### 1.1. Definicja i klasyfikacja młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) wg ILAR

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (juvenile idiopathic arthritis, JIA) jest najczęstszą zapalną artropatią w wieku rozwojowym(1). Stanowi heterogenną grupę chorób, przebiegających z zapaleniem jednego lub wielu stawów, różnorodnych pod względem obrazu klinicznego, początku choroby, jej dalszego przebiegu, cech genetycznych, a także charakteru zaburzeń immunologicznych. Już w 1897 roku londyński lekarz Jerry Still wygłosił pogląd, że tzw. dziecięce przewlekłe zapalenie stawów jest określeniem wspólnym być może dla wielu różnych jednostek chorobowych(2).

Od wielu lat nomenklatura i kryteria klasyfikacyjne przewlekłych artropatii są przedmiotem dyskusji i ciągłych zmian. Nazwa MIZS jest pojęciem obecnie obowiązującym, zaproponowanym przez Komitet Pediatriczny Międzynarodowej Ligi do Walki z Reumatyzmem (International League Against Rheumatology, ILAR) w 1997 roku(1).

Określenie MIZS łączy dwa dotychczas używane terminy: młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (juvenile rheumatoid arthritis, JRA) i młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów (juvenile chronic arthritis, JCA)(3).

Zgodnie z definicją według ILAR, MIZS jest zapaleniem stawów o nieznannej etiologii, które zaczyna się przed 16 rokiem życia i trwa przez co najmniej 6 tygodni. Warunkiem rozpoznania jest wykluczenie innych przyczyn zapalenia stawów(4).

MIZS charakteryzuje różnorodność obrazu klinicznego i przebiegu. Obowiązująca klasyfikacja MIZS według ILAR obejmuje 6 podtypów choroby(1,3):

1. Zapalenie stawów o początku uogólnionym.
2. Zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów:
  - a. przetrwałe (persistent - utrzymujące się),

- b. rozszerzające się (extended).
- 
- 3. Zapalenie wielostawowe:
    - a. z brakiem czynnika reumatoidalnego,
    - b. z obecnością czynnika reumatoidalnego.
  - 4. Łuszczycowe zapalenie stawów.
  - 5. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien.
  - 6. Niezróżnicowane zapalenie stawów:
    - a. nie spełniające kryteriów powyższych rozpoznań,
    - b. posiadające cechy więcej niż jednego rozpoznania.

#### **1.1.1. Klasyfikacja MIZS wg EULAR i ACR**

MIZS wcześniej określanow piśmiennictwie jako młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów -nazwa wprowadzona w 1989 roku przez Amerykańską Akademię Reumatologii (American College of Rheumatology, ACR) lub młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów - termin zaproponowany przez Europejską Ligę do Walki z Reumatyzmem (European League Against Rheumatism, EULAR) w 1977 roku. Kryterium, które różni te dwie klasyfikacje dotyczy minimalnego czasu trwania choroby. Wg EULAR czas ten wynosi 3 miesiące, natomiast wg ACR - 6 tygodni, podobnie jak w obecnie obowiązującej klasyfikacji ILAR. Poza tym klasyfikacja wg EULAR wyróżnia 6 postaci początku choroby, natomiast wg ACR 3 postaci(tabela 1) (3).



Tabela 1. Porównanie klasyfikacji wg EULAR i wg ACR

	Kryteria wg EULAR	Kryteria wg ACR
Nazwa	MPZS	MRZS
Wiek zachorowania	<16 lat	<16 lat
Minimalny czas trwania choroby	3 miesiące	6 tygodni
Zmiany stawowe w pierwszych 6 miesiącach - początek choroby	1. skąpostawowy	1. skąpostawowy
	2. wielostawowy	2. wielostawowy
	3. układowy	3. uogólniony
	4. młdzieńcze zeszywniające zapalenie stawów	
	5. młdzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, RF(+)	
	6. młdzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów	

Typy początku określają postać choroby, rzutują na jej dalszy przebieg oraz rokowanie(2).

### **1.1.2.Epidemiologia MIZS**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest uważane za najczęstszą zapalną układową chorobę tkanki łącznej w wieku rozwojowym. Dane o występowaniu tej choroby są dość zróżnicowane. W Polsce nie przeprowadzono dokładnych ogólnokrajowych badań epidemiologicznych, jednak według dostępnych danych liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 7/100000 dzieci. Według różnych źródeł częstość występowania MIZS waha się od 19.8/100000 (Francja) przez 86,1/100000 (USA, Szwecja) do 440/100000 osób (Australia) (5).

WEuropie i Stanach Zjednoczonych najczęściej występuje postać skąpostawowa (60% wszystkich przypadków MIZS, wg autorów amerykańskich)(6), natomiast w Azji i Południowej Afryce dominują postać wielostawowa i uogólniona choroby(7).

### **1.1.3.EtiologiaMIZS**

Etiologia MIZS nadal pozostaje nieznana. Jako czynniki wywołujące chorobę wymienia się: wirusy (najczęściej EBV, CMV, parwowirus B19, wirus różyczki, HBV, HCV, Coxsackie, wirus grypy, HIV), zakażenia bakteryjne (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, paciorkowce grupy A, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*), jak również obecne w niektórych bakteriach białka szoku termicznego (heat shock proteins - HSP), niektóre szczepienia ochronne, urazy, stres oraz oparzenia(2,5,6).

Ważną rolę odgrywają również czynniki środowiskowe i genetyczne. Wśród czynników genetycznych wpływających na wystąpienie choroby najczęściej wymienia się udział genów związanych z głównym układem zgodności tkankowej HLA. Wśród antygenów klasy I opisuje się związek między antygenem HLA B27 a

zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien oraz łuszczykowe zapalenie stawów. Z kolei wśród antygenów HLA klasy II najczęściej podkreśla się związek antygenów DR1 oraz DR4z postacią z zajęciem wielu stawów (5). Ponadto postaci wielostawowej częściej stwierdzono obecność antygeny B<sub>1</sub>\*0401/0101. W postaci uogólnionej choroby wykazano znamienne częstsze występowanie antygeny B27, DR4, DR3, a statystycznie rzadziej stwierdza się antygen DR6(8). Postać skąpostawową o wczesnym początku cechuje obecność DR<sub>5</sub>, DR B<sub>1</sub> oraz Cw<sub>4</sub>(9). Ponadto wykazano, że istnieje związek pomiędzy obecnością określonych antygenów układu HLA, a wiekiem dziecka, w którym wystąpił początek choroby. Może to sugerować, że znajomość pewnych markerów genetycznych pozwoli przewidzieć ryzyko ujawnienia się choroby, jej przebiegu i rokowanie(8).

W wielu pracach udowodniono wpływ polimorfizmu genów niezwiązanych z układem HLA, a kodujących m.in. cytokiny, receptory komórkowe limfocytów, białka sygnałowe indukujące lub hamujące reakcje immunologiczne na podatność na choroby o podłożu autoimmunologicznym. W ten sposób wykazano wpływ polimorfizmu genu TNF i jego receptora na patogenezę postaci uogólnionej i skąpostawowej MIZS. Wykryto również polimorfizm genu IL10 (cytokiny hamującej rozwój procesów zapalnych) związanego z obniżoną produkcją IL10 w MIZS o początku z zajęciem kilku stawów typu rozszerzającego się, nie wykazano natomiast takiego powiązania z typem przetrwałym choroby(8).

#### **1.1.4. Patogeneza MIZS**

W odróżnieniu od etiologii MIZS, na temat patogenezy wiadomo znacznie więcej, chociaż także nie została ona w pełni wyjaśniona(6). W przebiegu choroby dochodzi do wielu zaburzeń immunologicznych m.in. aktywacji limfocytów T pod wpływem nieznanego czynnika inicjującego; zwiększonego wytwarzania cytokin prozapalnych (TNF-alfa, IL1, IL6) i zmniejszenie uwalniania cytokin o działaniu przeciwzapalnym (IL10); pobudzenie limfocytów B, co skutkuje hipergammaglobulinemią i produkcją przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) (5).

Najnowsze badania, obejmujące m.in. różnice w uwarunkowaniach genetycznych,

zaburzeniach czynności układu odporności wrodzonej i nabytej oraz w funkcjonowaniu mechanizmów immunoregulacyjnych, wskazują na odrębność patogenezы poszczególnych podtypów MIZS. Wykazano, że w postaci skąpostawowej i wielostawowej profil cytokin w surowicy i płynie stawowym jest bardzo zbliżony, chociaż odmienny niż w postaci układowej. To wskazuje, że postać skąpostawowa i wielostawowa mają zbliżony patomechanizm. Stąd też procesy doprowadzające do destrukcji struktur stawu w postaci nielicznostawowej i wielostawowej wydają się być podobne (10).

Inni badacze opisują u pacjentów z MIZS współistnienie innych chorób autoimmunologicznych, takich jak: choroba Hashimoto, cukrzyca typu I, bielactwo, zapalenie przydatków. W jednym z badań przeprowadzonym na rodzinach wykazano, że krewni dzieci z MIZS mają znacznie większą skłonność do autoimmunizacji. Stwierdzono ponadto trzykrotnie większą częstość chorób autoimmunologicznych wśród krewnych matek chorych dzieci (8).

#### **1.1.5.Cechy kliniczne MIZS**

Przebieg MIZS ma charakter przewlekły z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy. Zapalenie jednego lub wielu stawów utrzymujące się co najmniej 6 tygodni jest kluczowym objawem choroby i występuje w każdej postaci MIZS (11).

Zmiany w narządzie wzroku należą do najczęstszych pozastawowych objawów choroby. Przebiegają pod postacią zapalenia błony naczyniowej i występują u 10-30% dzieci i młodzieży(2,7,12).

Objęcie procesem zapalnym narządu wzroku, stawu skroniowo-żuchwowego i stawu biodrowego uznaje się za tzw. złośliwą lokalizację z uwagi na upośledzenie szczególnie istotnych funkcji życiowych (11).

#### **1.1.6.Powikłania i następstwa MIZS**

Najgroźniejsze powikłania dotyczą postaci uogólnionej, w przebiegu której dochodzi m.in. do:

- nawracających infekcji wirusowych i bakteryjnych,
- skrobiawicy,
- zaburzeń rozwojowych,
- złamań kości długich i kompresyjnych kręgosłupa,
- innych powikłań wynikających z leczenia steroidami, lekami immunosupresyjnymi, lekami biologicznymi.

Trwałe kalectwo w układzie ruchu (ze szczególnym uwzględnieniem zmian w stawach skroniowo-żuchwowych i biodrowych) obserwuje się u 30% dzieci, natomiast wskaźnik śmiertelności w tej postaci choroby wynosi 10% (1).

W przebiegu postaci wielostawowej również istnieje ryzyko rozwoju amyloidozy, osteoporozy oraz trwałego kalectwa spowodowanego uszkodzeniem narządu ruchu i wzroku.

Postać skąpostawowa, cechuje się największym ryzykiem wystąpienia powikłań w narządzie wzroku oraz niepełnosprawności spowodowanej uszkodzeniem dużych stawów (1).

### **1.1.7. Diagnostyka MIZS**

Warunkiem rozpoznania MIZS jest wykluczenie innych przyczyn zapalenia stawów (1,13):

MIZS o początku uogólnionym należy różnicować z:

- chorobami infekcyjnymi (w tym z posocznica),
- chorobami rozrostowymi (np. białaczki, chłoniaki, zwojak zarodkowy),
- toczniem rumieniowatym układowym,
- różnymi postaciami zapaleń naczyń,

-odczynami stawowymi w przebiegu niedoborów immunologicznych.

MIZS o początku wielostawowym należy różnicować z:

- odczynowym zapaleniem stawów,
- alergicznym i toksycznym zapaleniem stawów,
- mukopolisacharydozami,
- zapaleniem stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit,
- tocznem układowym.

MIZS o początku z zajęciem niewielu stawów należy różnicować z:

- infekcyjnym zapaleniem stawów,
- odczynowym zapaleniem stawów,
- urazem,
- procesami rozrostowymi (białaczki, guzy lite),
- artropatiami towarzyszącymi chorobom krwi (hemofilia),
- sarkoidozą,
- zmianami stawowymi w przebiegu niedoborów immunologicznych.

Aby wykluczyć rozpoznanie innych chorób należy przeprowadzić badania w kierunku: zakażeń (posiewy: krwi, moczu, kału; badania serologiczne w kierunku zakażenia: Salmonellą, pałeczką Yersinia enterocolitica, Borrelią burgdorferii), chorób rozrostowych (mielogram; USG, TK i/lub MNR narządów, biopsja narządowa i.in.) oraz innych zapalnych chorób tkanki łącznej (aktywność hemolityczna dopełniacza, autoprzeciwciała, enzymy mięśniowe i.in.)

Poza tym postępowanie diagnostyczne polega na przeprowadzeniu szeregu badań pomocniczych, do których należą:

- OB, CRP;

- immunoglobuliny IgG, IgA, IgM;
- proteinuria dobowa i proteinogram moczu w razie stwierdzenia białka w badaniu rutynowym moczu oraz klirens kreatyniny w razie zmian w moczu;
- biopsja dziąsła, błony śluzowej odbytu lub tkanki tłuszczowej podskórnej w razie podejrzenia skrobiawicy;
- ECHO serca przy objawach klinicznych zajęcia serca;
- badanie narządu ruchu (RTG układu kostnego, USG zajętych stawów, NMR układu kostnego, ocena płynu stawowego, biopsja błony maziowej).

Parametry laboratoryjne, które oznacza się pomocniczo to m.in.:

1. Wskaźniki ostrej fazy, tj. OB i CRP są nieswoiste i mogą służyć do monitorowania aktywności procesu zapalnego. Szczególnie w postaci z zajęciem niewielu stawów wykazują małą wartość, bowiem najczęściej osiągają wartości prawidłowe lub zbliżone do prawidłowych(6). W przebiegu chorób reumatycznych OB wzrasta z powodu niedokrwistości, będącej skutkiem przewlekłego procesu zapalnego, wzrostu stężenia białek ostrej fazy oraz hipergammaglobulinemii, natomiast wzrost stężenia CRP wynika ze wzmożonej produkcji tego białka przez hepatocyty pod wpływem cytokin prozapalnych (gł. IL 6, TNF-alfa)(5).

2. Test Waalera-Rosego służy do wykrywania w surowicy krwi czynnika reumatoidalnego (RF), czyli przeciwciała klasy IgM reagującego z fragmentem Fc immunoglobuliny klasy G. W MIZS czynnik reumatoidalny klasy IgM wykrywany jest tylko w około 20-30% przypadków, a we wczesnym okresie choroby jeszcze rzadziej (4-14%)(6). Za wynik dodatni uważa się miano 80 i wyższe. Seropozytywną postać choroby rozpoznaje się na podstawie trzykrotnie dodatniego odczynu Waalera-Rosego (2). Występowanie RF-IgM u dzieci wiąże się z cięższym przebiegiem choroby, zmianami pozastawowymi i gorszym rokowaniem. Obecność RF-IgM stwierdza się w innych chorobach układowych tkanki łącznej, a także w sarkoidozie, krioglobulinemii i wielu chorobach infekcyjnych (WZW B, WZW C, kiła, gruźlica, trąd, przewlekłe zakażenia

paciorkowcowe, infekcyjne zapalenie wsierdzia, malaria, trypanosomoza)(6).

3. Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) stanowią dużą grupę autoprzeciwciał reagujących z różnymi składnikami jądra komórkowego. Wykrywa się je najczęściej metodą immunofluorescencji pośredniej. Metoda ta jest uznanym badaniem przesiewowym i obecnie złotym standardem w diagnostyce serologicznej chorób. W MIZS ANA mają znaczenie rokownicze, występują u ok. 25-50% pacjentów (5). Uważa się, że są markerem wczesnej postaci skąpostawowego MIZS z towarzyszącym zapaleniem błony naczyniowej oka. Według niektórych autorów obecność ANA wiąże się z cięższym przebiegiem choroby i zmianami radiologicznymi w stawach. Niemniej jednak antygen docelowy dla przeciwciał przeciwjądrowych w tej chorobie nie jest dobrze poznany. Jednakże przeprowadzone badania sugerowały, że prawdopodobnym antygenem dla ANA w MIZS jest 45KDa DEK - białko wiążące DNA (11). ANA stwierdza się u 5% zdrowej populacji, a ich miano wzrasta z wiekiem (5). Mogą być również wykrywane w przebiegu chorób układowych, przewlekłych i ostrych infekcjach, chorobach nowotworowych i in. (6). Ponadto produkcję ANA mogą indukować leki, m.in. antagoniści TNF-alfa (5).

4. Zwiększenie w surowicy krwi stężenia IgG, IgM, IgA oraz wzrost aktywności hemolitycznej dopełniacza i jego frakcji stwierdza się w związku z wysoką aktywnością choroby.

5. Morfologicznie badanie płynu stawowego wskazuje, że w przebiegu MIZS płyn stawowy jest jałowy, wykazuje jednak cechy zapalne. Barwa płynu jest jasna, lepkość - zmniejszona, a zawartość białka - zwiększona. Liczba komórek w  $1\text{mm}^3$  waha się od 5000 do 20000 z wyraźną przewagą komórek wielojądrzastych (granulocytów). Ocena serologiczna polega na stwierdzeniu w płynie immunoglobulin, kompleksów immunologicznych, autoprzeciwciał (RF)(2).

#### **1.1.8. Leczenie farmakologiczne MIZS**

Celem leczenia MIZS jest zmniejszenie aktywności procesu zapalnego, zahamowanie lub zmniejszenie postępującej dysfunkcji układu ruchu i narządów



wewnętrznych oraz zapobieganie powikłaniom (1).

Postępowanie terapeutyczne powinno obejmować zarówno leczenie farmakologiczne, jak i usprawniające. Leczenie takie jest często wieloletnie i wielokierunkowe, wymagawspółpracy kilku specjalistów.

W leczeniu farmakologicznym MIZS zastosowanie mają:

1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, które zaleca się najczęściej zazwyczaj jeszcze przed ustaleniem rozpoznania. Działają przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo, jednak nie wpływają na przebieg choroby.

2. Glikokortykosteroidy, podobnie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, działają przeciwzapalnie i modyfikują jedynie objawy choroby. Zalecane są u chorych z objawami uogólnienia lub przy dużej aktywności choroby, równocześnie z lekami modyfikującymi. Glikokortykosteroidy stosuje się wówczas dożylnie w postaci „pulsów” metyloprednisolonu 20-30mg/kg m.c. na dobę (nie przekraczając 1000mg na wlew) przez 3-6 dni lub 1-3mg/kg m.c. na dobę. W przypadku uzyskania poprawy stopniowo zmniejsza się dawki, przechodząc na formę doustną leku. W przypadku utrzymujących się i/lub nawracających wysięków w stawach mimo leczenia farmakologicznego, stosuje się glikokortykosteroidy o przedłużonym działaniu w formie iniekcji dostawowych (1).

3. Leki modyfikujące przebieg choroby, które obecnie uważane są za leki podstawowe i skuteczne w MIZS oraz zalecane w terapii jak najwcześniej. Lekiem pierwszego rzutu z tej grupy leków jest Metotreksat. Jest to lek cytotoksyczny należący do grupy antagonistów kwasu foliowego. W leczeniu MIZS znajduje zastosowanie jako lek immunosupresyjny. Powoduje supresję limfocytów T i B. Wykazano, że zmniejsza objawy kliniczne choroby, opóźnia postęp zmian radiologicznych oraz jest stosunkowo bezpieczny. Kolejnym lekiem modyfikującym przebieg choroby jest Cyclosporyna A. Podobnie jak Metotreksat, Cyclosporyna A działa immunosupresyjnie, jednakże nie jest lekiem cytotoksycznym, należy do grupy inhibitorów kalcyneuryny. Hamuje wytwarzanie i aktywację limfocytów T oraz interleukiny 2 i limfokin(14). Wykazano, iż spowalnia wystąpienie zmian radiologicznych w stawach(15).

Do innych lekówz tej grupy, obecnie rzadziej stosowanychz uwagi na możliwe groźne działania niepożądane, należą: d-penicylamina, sulfasalazyna, hydroksychlorochina / chlorochina, azatiopryna oraz chlorambucil.

Zarówno leki modyfikujące przebieg, jak i modyfikujące objawy choroby działają przeciwzapalnie, jednak żaden z nich nie wykazuje działania przyczynowego. W części przypadków to leczenie może okazać się nieskuteczne.

4.Leki biologiczne, działające poprzez blokowaniecytokin prozapalnych.Jedną z głównych cytokin prozapalnych jest czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa). Spośród zarejestrowanych w Polsce leków blokujących tę cytokinę (tzw. inhibitorów TNF) wyróżnia się Etanercept (rejestracja w 1999 roku) i Adalimumab (rejestracja w 2008 roku). Etanercept został dopuszczony do leczenia dzieci z MIZS powyżej 4 roku życia, natomiast Adalimumab od 13 roku życia(16,17).Inhibitory TNF mają zastosowanie w sytuacji, kiedy klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby oraz glikokortykosteroidy nie przynoszą oczekiwanego efektu oraz gdy występuje nawrót choroby trudny do opanowania, a z przyczyn obiektywnych nie można kontynuować standardowego leczenia (np. nietolerancja lub groźne powikłania wynikające ze stosowania glikokortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby)(16).

a. Etanercept (Enbrel) jest białkiem chimerycznym produkowanym drogą inżynierii genetycznej, stanowi połączenie fragmentu ludzkiego receptora dla TNF oraz fragmentu Fc ludzkiej IgG 1.Mechanizm działania Etanerceptu polega m.in. na kompetencyjnym hamowaniu wiązania TNF-alfa z jegopowierzchniowymi receptorami komórkowymi, co sprawia, że TNF-alfa staje się biologicznie nieaktywny(18).

b. Adalimumab (Humira) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Adalimumab m.in. wiąże się swoiście z TNF-alfa i hamuje jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami na powierzchni komórki(17).Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że po leczeniu Adalimumabem szybko dochodzi do obniżenia wskaźników ostrej fazy zapalenia (OB, CRP), stężenia IL6, jak również poprawy parametrów hematologicznych przewlekłego zapalenia (m.in.

liczba krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi)(18).

Leki biologiczne w reumatologii są stosowane od ponad 10 lat. Wykazano ich dużą skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci. Jednakże istnieją doniesienia o ich możliwych działaniach niepożądanych. Najczęstszym powikłaniem pojawiającym się w trakcie terapii biologicznej są infekcje, w tym gruźlica i zakażenia oportunistyczne, zaburzenia hematologiczne, indukcja autoprzeciwciał (np. zapalenie naczyń, toczeń, łuszczyca), reakcje skórne w miejscu podania leku, choroby demielinizacyjne oraz zaburzenia ze strony układu krążenia(17).

Leki biologiczne posiadają rejestrację u pacjentów w wieku rozwojowym tylko dla postaci o początku z zajęciem wielu stawów. W wyjątkowych przypadkach, po stwierdzeniu nieskuteczności konwencjonalnej terapii, leczenie biologiczne stosuje się również u dzieci z postacią uogólnioną i nielicznostawową, pozarejestracyjnie.

W kwietniu 2009 roku powstał polski elektroniczny rejestr dzieci leczonych lekami biologicznymi: „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”. Celem rejestru jest m.in. ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii, powodów przerwania i zmiany terapii, kosztów leczenia, zwrócenie uwagi na występowanie chorób autoimmunologicznych w rodzinie pacjenta oraz innych chorób u pacjenta z MIZS, a także ocena wystąpienia zahamowania wzrostu u dziecka (1).

MIZS należy do najczęstszych przewlekłych chorób zapalnych wieku dziecięcego. Jest również najczęstszą chorobą ogólną u dzieci, w przebiegu której występują zmiany w narządzie wzroku. Zapalenie błony naczyniowej oka jest najczęstszym pozastawowym objawem MIZS.

## **1.2. Anatomia błony naczyniowej gałki ocznej**

Błona naczyniowa gałki ocznej (tunica vasculosa bulbi) składa się z trzech części: tęczówki (iris), ciała rzęskowego (corpus ciliare) i naczyniówki (choroidea).

Tęczówka jest najbardziej ku przodowi położoną częścią błony naczyniowej w kształcie krążka, o średnicy ok. 12mm i grubości 0,5mm. Pośrodku tęczówki lub nieco przyśrodkowo znajduje się źrenica. Swoim obwodem tęczówka łączy się ze środkiem przedniej powierzchni ciała rzęskowego. Jest to brzeg rzęskowy tęczówki. Brzeg źreniczny tęczówki, dośrodkowy, opiera się na soczewce. Tęczówka dzieli przestrzeń zawartą między rogówką a soczewką na przednią i tylną komorę oka. Obie komory łączą się ze sobą przez otwór źreniczny. W budowie tęczówki można wyróżnić: blaszkę brzeżną przednią, zrąb tęczówki (zawiera naczynia krwionośne, nerwy, chromatofory oraz mięśnie: rozwieracz i zwieracz źrenicy), nabłonek barwnikowy tęczówki. Pod wpływem działania mięśni zawartych w tęczówce źrenica odruchowo rozszerza się i zwęża.

Część środkową błony naczyniowej oka stanowi ciało rzęskowe, które ku przodowi łączy się z tęczówką, a ku tyłowi przechodzi w naczyniówkę. Ciało rzęskowe wyglądem przypomina czarny pierścień o szerokości 6mm. Na przekroju południkowym ma kształt zbliżony do trójkąta. W budowie ciała rzęskowego można wyróżnić: wyrostki rzęskowe, mięsień rzęskowy oraz część płaską albo obrączkę rzęskową. Komórki nabłonka pokrywającego wyrostki rzęskowe odpowiadają za produkcję cieczy wodnistej w oku, natomiast mięsień rzęskowy za akomodację.

Tylny największy odcinek błony naczyniowej stanowi naczyniówka. Wyściela ona od wewnątrz twardówkę oraz ściśle przylega do zewnętrznej warstwy siatkówki. Jest utworzona z blaszki naczyniowej, którą tworzą rozgałęzionie naczyń rzęskowych tylnych krótkich i blaszki naczyń włosowatych oraz błony podstawnej (błona Brucha) złożonej z kolagenowych blaszek nabłonka barwnikowego siatkówki. Jej funkcja polega na odżywianiu zewnętrznych części siatkówki (19).

### **1.3. Klasyfikacja anatomiczna i nazewnictwo zapaleń błony naczyniowej**

Według Grupy Roboczej SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature), standaryzującej nomenklaturę zapaleń błony naczyniowej (ZBN), klasyfikacja anatomiczna powinna być uzależniona od miejsca toczącego się zapalenia. W

zależności od lokalizacji procesu przyjmuje różne nazewnictwo. Szczegóły przedstawiono w tabeli 2 (20).

Tabela 2. Nazewnictwo zapaleń błony naczyniowej wg SUN

TYP	Pierwotne miejsce procesu zapalnego	Struktury objęte procesem zapalnym
Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej	Komora przednia	zapalenie tęczówki- iritis zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego - iridocyclitis zapalenie części przedniej ciała rzęskowego - anterior cyclitis
Zapalenie części pośredniej błony naczyniowej	Ciało szkliste	zapalenie części płaskiej ciała rzęskowego - pars planitis posterior cyclitis zapalenie ciała szklanego -hyalitis

Zapalenie części tylnej błony naczyniowej	Siatkówka i/lub naczyniówka	ogniskowe, wielogniskowe lub rozlane zapalenie naczyńki chorioretinitis retinochoroiditis retinitis neuroretinitis
Zapalenie wszystkich części błony naczyniowej	Komora przednia, ciało szkliste i siatkówka lub naczyniówki	panuveitis

Na podstawie klasyfikacji anatomicznej wg J.J. Kańskiego i A. Turno- Kręcickiej wyróżnia się (15):

1. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej;

- Iritis- zapalenie tęczówki i komory przedniej;
- Iridocyclitis- zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, z cechami zapalenia w komorze przedniej i przedniej części ciała szklanego.

2. Zapalenie części pośredniej błony naczyniowej:

- uveitis intermedialis - zapalenie głównie zlokalizowane w przedniej części ciała szklanego, czasem z niewielkim odczynem zapalnym w komorze przedniej i zapaleniem żył na dalekim obwodzie siatkówki oraz obrzękiem plamki;
- pars planitis - zapalenie głównie nad częścią płaską ciała rzęskowego.

3. Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej:

- chorioretinitis - pierwotne zajęcie tylnej części naczyniówki, z wtórnym

przejściem procesu na siatkówkę;

- retinochoroiditis -pierwotne zajęcie siatkówki, z wtórnym zajęciem naczyńówki;
- retinitis - pierwotne zapalenie siatkówki.

#### 4. Zapalenie wszystkich części błony naczyniowej (panuveitis).

Wg Grupy Roboczej SUN zapalenia błony naczyniowej oczu można scharakteryzować na podstawie: początku, czasu trwania i przebiegu choroby. Definicje poszczególnych terminów zawiera tabela 3 (20).

Tabela 3. Charakterystyka zapaleń błony naczyniowej wg SUN

Kategoria	Opis	Komentarz
Początek	nagły	
	podstępny	

Czas trwania	ograniczony	$\leq 3$ miesiące
	przetrwwały	$> 3$ miesiące
Przebieg	ostry	Epizod o nagłym początku i ograniczonym czasie trwania.
	nawracający	Powtarzające się epizody zapalenia przedzielone okresami braku aktywności bez leczenia $\geq 3$ mies.
	przewlekły	Przetrwające zapalenie z nagłymi nawrotami w czasie $< 3$ mies. po zaprzestaniu leczenia.

### 1.3.1. Podział zapaleń błony naczyniowej

Pod względem etiologicznym zapalenia błony naczyniowej dzieli się nawiwoływane przez (21,22):

1. Czynniki zakaźne:



- zewnątrzpochodne – przedostanie się czynników zakaźnych do błony naczyniowej (np. bakterii) z zewnątrz wskutek urazu, czy operacji;
- wewnątrzpochodne – przedostanie się czynnika zakaźnego do błony naczyniowej drogą krwi w przebiegu takich zakażeń jak np. : toksoplazmoza, toksokaroza, gruźlica, kiła, borelioza, Bartonella hensalae, opryszczka zwykła, ospa wietrzna, półpasiec, różyczka (zespół Fuchsa), cytomegalia, kandydoza, histoplazmoza i. in.

## 2. Czynniki niezakaźne:

- zewnątrzpochodne – np. uszkodzenia chemiczne, urazy nieprzenikające;
- wewnątrzpochodne – reakcje immunologiczne w przebiegu chorób układowych, np. młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, sarkoidozy, zespołu kłębuszkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek i zapalenia błony naczyniowej (tubulointerstitial nephritis and uveitis, TINU), nieswoistych zapaleń jelit, choroby Kawasaki, zespołów maskujących (np. retinoblastoma, białaczka, chłoniak, żółtak młodzieńczy, choroba Coats'a, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, ciało obce wewnątrzgałkowe) lub pod wpływem antygenów miejscowych np. soczewkowych.

## 3. Czynniki nieznanne:

- idiopatyczne – których nie można zaliczyć do żadnego z wyżej wymienionych typów, stanowią aż 25% zapaleń błony naczyniowej.

Pod względem patomorfologicznym podział przedstawia się następująco:

1. zapalenia nieziarninujące (uveitis nongranulomatosa),
2. zapalenie ziarninujące (uveitis granulomatosa).

### 1.3.2. Objawy kliniczne zapalenia błony naczyniowej

Z uwagi na odmienny obraz kliniczny zapalenia ziarninującego i nieziarninującego należy podstawić możliwe jest wstępne rozpoznanie etiologii choroby.

Cechy charakterystyczne obu typów zapalenia przedstawiono w tabeli 4 (tab. własna)

Tabela 4. Podział patomorfologiczny i cechy zapaleń błony naczyniowej

	Zapalenie ziarninujące	Zapalenie nieziarninujące
Przebieg zapalenia	przewlekły	ostry, z bólem oka
Powierzchnia oka	blada	zadrażniona „czerwone oko”
Rogówka	osady na śródbłonku tzw. sadłowate	osady na śródbłonku drobne, tzw. zroszenia
Komora przednia	prześiek, wysięk włóknikowy	komórki zapalne, ropostek
Żrenica	nieregularna	wąska
Tęczówka	guzki Koeppego, guzki Busacca,	poszerzone naczynia tęczówki
Naczyniówka	ziarniniaki	rozlane nacieki

### 1.3.3. Ocena aktywności zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej

1. Ocena liczby komórek zapalnych w cieczy wodnistej komory przedniej

Ocena nasilenia procesu zapalnego błony naczyniowej oka polega na określeniu liczby komórek w komorze przedniej. W prawidłowych warunkach ciecz wodnista nie zawiera komórek. W czasie zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego komórki zapalne migrują z tkanek do komory przedniej. Obecność komórek zapalnych w cieczy wodnistej świadczy o aktywnym zapaleniu.

Liczbę komórek w komorze przedniej określa się za pomocą lampy szczelinowej, przy wymiarach szczeliny świetlnej 1mm/1mm i przy maksymalnym powiększeniu biomikroskopu (tabela 5) (20).

Tabela 5. Ocena liczby komórek zapalnych w komorze przedniej wg SUN

Stopień	Komórki w polu szczeliny świetlnej
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

## 2. Ocena subiektywna nasilenia przesięku w cieczy wodnistej komory przedniej

Ciecz wodnista komory przedniej w warunkach prawidłowych jest przezroczysta, bowiem zawiera niewiele białka. W czasie zapalenia błony naczyniowej dochodzi do zmniejszenia szczelności naczyń krwionośnych tęczówki i ciała rzęskowego, czyli przerwaniabariery krew-ciecz wodnista, w następstwie białko przedostaje się z naczyń do cieczy wodnistej komory przedniej (przesięk) powodując jej przymglenie. Przesięk w komorze przedniej bezobecności komórek zapalnych nie świadczy o stanie zapalnym i nie jest wskazaniem do leczenia steroidami. Spadek przepuszczalności cieczy wodnistej ocenia się na podstawie widoczności szczegółów rysunku tęczówki w szczelinie światła biomikroskopu (tabela 6) (20).

Tabela 6. Ocena nasilenia przesięku w komorze przedniej wg SUN

Stopień	Opis
---------	------

0	Przymglenie nie jest widoczne
1+	Szczegóły wyraźne
2+	Szczegóły widoczne
3+	Szczegóły przymglone
4+	Widoczny włóknik w komorze przedniej

### 3. Ocena obiektywna nasilenia przesięku w cieczy wodnistej komory przedniej

Obecnie złotym standardem na świecie jest ocena przymglenia cieczy wodnistej za pomocą flarymetru. Jest to laser He-Ne o niskiej mocy ( $35\mu\text{W}$ ), o długości światła 635nm, skanujący obszar o wymiarach 0,3x0,5 mm. Wielkością mierzoną jest ilość zliczeń fotonów na milisekundę, co jest wprost proporcjonalne do koncentracji cząsteczek białka w jednostce objętości. Zakres pomiarowy flarymetru wynosi 1-500pc /ms, przy czym wskazania dla oka zdrowego oscylują poniżej 10pc/ms, natomiast pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej osiągają wyniki od 10 do 200 pc/ms.

Flarymetr jest przyrządem ułatwiającym ocenę przesięku w komorze przedniej. Pomiar jest obiektywny, szybki, bezkontaktowy oraz bezpieczny. Szczególnie jest to cenne u małych dzieci, ponieważ często źle współpracują w trakcie przedłużonego badania przy lampie szczelinowej.

#### 1.3.4. Ocena skuteczności leczenia procesu zapalnego

Celem leczenia zapalenia błony naczyniowej jest całkowite wyciszenie procesu zapalnego. Definicje wg SUN odnośnie poprawy, pogorszenia oraz remisji zapalenia przedstawia tabela 7 (20).

Tabela 7. Ocena skuteczności leczenia procesu zapalnego wg SUN

Termin	Definicja
Zapalenie nieaktywne	Stopień 0 (komórki zapalne)
Pogorszenie	Wzrost o 2 stopnie(komórki w komorze przedniej, przymglenie ciała szklistego) lub wzrost 3+ do 4+
Poprawa	Spadek o 2 stopnie (komórki w komorze przedniej, przymglenie ciała szklistego)
Remisja	Nieaktywna choroba przez $\geq 3$ miesiące po zaprzestaniu leczenia

#### **1.4.Zapalenie błony naczyniowej w przebiegu MIZS**

Saurenmann i wsp. podają, że w 1957r. Smiley i wsp. jako pierwsi opisali związek zapalenia błony naczyniowej i wczesnej postaci skąpostawowej zapalenia stawów u dzieci. Około 20 lat później, w 1975r. kiedy to ANA zaczęto oznaczać rutynowo, Chylack L.T. Jr i wsp. opisali związek pomiędzy obecnością ANA w surowicy krwi i zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu zapalenia stawów u dzieci (23).

##### **1.4.1.Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS**

Częstość zapalenia błony naczyniowej u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów szacuje się na 9,3%-38%. Jest to szczególnie częsty (28%) objaw u dzieci, które zachorowały na MIZS w wieku 1-2 lat (23).

Zapalenie błony naczyniowej w przebiegu MIZS stanowi 41%-81% zapaleń błony naczyniowej u dzieci (24,25), a aż 95% zapaleń przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu chorób układowych u dzieci (25).

W zależności od postaci MIZS, zapalenie błony naczyniowej najczęściej obserwuje

u dzieci z postacią skąpostawową - 61-83%(25,26,27), a szczególnie z podtypem przetrwałym postaci skąpostawowej - 81-90% (28,29,30). W postaci skąpostawowej z podtypem przedłużającym się częstość ta jest mniejsza i wynosi 10% (28).

W postaci wielostawowej z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym częstość zapalenia błony naczyniowej wynosi 16%-22,5%(26,27).

W postaci z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem powięzi – 26% (23).

Zapalenie błony naczyniowej może pojawić się po rozpoznaniu MIZS. Stan taki występuje u 64-66% pacjentów (28,29). U  $\frac{3}{4}$  dzieci zapalenie błony naczyniowej rozwija się w ciągu roku od rozpoznania MIZS, natomiast u 90% dzieci w ciągu 4 lat trwania choroby stawów (28). Istnieje również ryzyko, że ZBN może ujawnić się w wieku dorosłym. Przedstawiono raporty, z których wynika, że ZBN wystąpiło 20 lat od początku choroby stawów (31).

Wg wielu autorów czas pomiędzy rozpoznaniem choroby stawów, a stwierdzeniem zapalenia błony naczyniowej wynosi między 4 miesiące, a 1,8 roku (26,28,29,32). Okres ten jest dłuższy u dziewczynek i wynosi średnio 1 rok (32) oraz w grupie dzieci z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy, u których MIZS stwierdza się w młodszym wieku (23).

U dzieci, które w przebiegu choroby stawów rozwinęły zmiany w oczach, MIZS stwierdzano najczęściej w wieku między 1 a 5 r.ż. (23,27,28,29,33). Zapalenie błony naczyniowej rozpoznano w tej grupie dzieci w wieku 4,2-7,4 lata (26,27,28,29,30,33,34,35).

Rozpoznanie MIZS jednocześnie z obecnością zmian w narządzie wzroku stawia się w 17-33%(28,29).

Najbardziej, bo według piśmiennictwa u 3,6%-23% pacjentów zdarza się, że ZBN jest pierwszym objawem MIZS (29,33,34,35). Czas pomiędzy stwierdzeniem zapalenia błony naczyniowej oka, a rozpoznaniem MIZS wynosi wg różnych autorów średnio od 2 mies. do 7 mies. (34,35). U dzieci, które zachorowały na zapalenie błony naczyniowej przed 7 rokiem życia oraz u chłopców okres ten jest krótszy i wynosi średnio 2 mies. (35).

MIZS może ujawnić się nawet po wielu latach trwania zapalenia błony naczyniowej oka. Zdarza się też, że rozpoznanie MIZS nie zostaje postawione ze względu na subkliniczny przebieg choroby, nie spełniający kryteriów ILAR (34).

#### **1.4.2.Czynniki ryzyka rozwoju ZBNw przebiegu MIZS**

Do czynników ryzyka rozwoju ZBN w przebiegu MIZS należą:(23,26,27,28,29,30,32,33,35)

- wiek, w którym rozpoznano chorobę stawów <6 r.ż.;
- obecność przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy krwi; (u dzieci z ZBN w przebiegu MIZS obecność ANA stwierdza się w 62-85%);
- obecny HLA DRB1\*11;
- płeć żeńska (62-85%);
- skąpostawowy początek choroby stawów;
- dziewczynki ANA+, które zachorowały na MIZS w 1-2 r.ż. (częstość 47%).

#### **1.4.3.Cechy charakterystyczne ZBN w przebiegu MIZS**

Zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS najczęściej przebiega pod postacią obustronnego, przewlekłego, przetrwałego, nieziarninującego zapalenia przedniego odcinka o podstępny początek (15,27,30,36).

Zapalenie obustronne stwierdza się u 60-90% dzieci (26,27,29,30,32,34).

Zapalenie przedniego odcinka u dzieci z MIZS stanowi 87-99% zapaleń błony naczyniowej w tej grupie pacjentów (29,30,32,35). Zapalenie części pośredniej błony naczyniowej występuje u 13% dzieci, natomiast zapalenie wszystkich części błony naczyniowej wynosi 1-3,5% (26,32,35).

Zależnie od przebiegu choroby - ostry przebieg obserwuje się u 16%, nawracający -12%, a przewlekły - 68% (26).

#### **1.4.4. Objawy zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS**

Według obowiązujących rekomendacji pacjenci z rozpoznaniem MIZS powinni zostać objęci systematyczną kontrolą okulistyczną, bowiem początek i przebieg choroby oczu najczęściej bywa podstępny, a małe dzieci często nie potrafią dostrzec i zgłosić swoich dolegliwości. W związku z powyższym u małych pacjentów obecność zmian w narządzie wzroku często stwierdzana jest dopiero na podstawie pierwszego badania okulistycznego. Dzieci starsze mogą skarżyć się na przymglone widzenie lub męty przed okiem. Obniżona ostrość wzroku, męty, brak czerwonego refleksu z dna oka i nieregularny kształt źrenicy dzieci z MIZS mogą wskazywać na zajęcie narządu wzroku i powinny skłonić do pilnej konsultacji okulistycznej. Podczas pierwszego badania okulistycznego ostrość wzroku bywa znacznie obniżona z powodu obecności powikłań (33).

Pod względem patomorfologicznym zapalenie błony naczyniowej oka ma charakter nieziarninujący w 71,8% przypadków, a w 28,2% ziarninujący. Cechy zapalenia ziarninującego częściej (67%) obserwuje się u dzieci rasy czarnej (27).

#### **1.4.5. Powikłania zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS**

U pacjentów z rozpoznaniem MIZS podczas pierwszego badania okulistycznego ryzyko stwierdzenia powikłań w narządzie wzroku jest szczególnie wysokie i wynosi 67% oczu oraz 79% dzieci (34).

##### **1. Zrosty przednie i tylne**

Przewlekłe zapalenie i uszkodzenie bariery krew-ciecz wodnista, sprzyja obecności przesięku w komorze przedniej, co powoduje zwiększenie lepkości cieczy wodnistej i tworzenie się zlepek oraz zrostów przednich i tylnych (15). Zrosty tylne należą do najczęściej obserwowanych powikłań podczas pierwszej wizyty u okulisty i według różnych autorów stwierdza się je u 21-66,7% pacjentów (26,28,29,32,33,34,35). Uniemożliwiają one naturalną ruchomość oraz



rozszerzenie źrenicy, co sprawia, że staje się ona nieregularna. Zrosty w kącie przesączenia można stwierdzić wykonując gonioskopię. Badanie to jest jednak trudne do przeprowadzenia u dzieci z uwagi na brak współpracy. Częstość tego powikłania jest wysoka i wynosi 57%(29).

## 2. Zaćma

Uważa się, że obecność zrostów tylnych zaburza metabolizm komórek torebki soczewki i sprzyja rozwojowi zaćmy wtórnej. Za powstanie zaćmy odpowiedzialne są również komórki zapalne w cieczy wodnistej, depozyty kompleksów immunologicznych na powierzchni torebki soczewki oraz jatrogeny wpływ miejscowej i ogólnej steroidoterapii(15). Wykazano, że stosowanie steroidów stanowi niezależny od aktywności procesu zapalnego czynnik rozwoju zaćmy oraz że stosowanie kropli steroidowych częściej niż 3xdz. zwiększa to ryzyko(37). Zaćmę obserwuje się w 18-83% przypadków (26,28,29,32,33,34,35).

## 3. Nadciśnienie oczne i jaskra wtórna

Obecność zarówno zrostów w kącie rogówkowo-tęczówkowym, jak i tylnych może upośledzić przepływ cieczy wodnistej w oku. Zrosty tylne, jeśli są okrężne, mogą spowodować odgrozienie źrenicy i uniemożliwić przepływ cieczy z komory tylnej do komory przedniej oka. Wzrost ciśnienia cieczy w komorze tylnej powoduje uniesienie nasady tęczówki i zamknięcie kąta przesączenia, uniemożliwiając odpływ cieczy wodnistej z oka. Stan ten nosi nazwę iris bombé. Obecność zrostów przednich w kącie przesączenia oraz zamknięcie kąta przez uniesioną nasadę tęczówki doprowadza do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (15).

Nadciśnienie oczne, które definiuje się jako wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego powyżej 21 mmHg(30), obserwuje się u 15% (29,30), natomiast jaskrę wtórną u 1,7-30% dzieci (26,33,34). Do wystąpienia jaskry wtórnej istotnie predysponuje obecność przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy krwi (38).

## 4. Keratopatia taśmowata

Keratopatię taśmowatą stwierdza się u 13-50% dzieci(28,33,34). Zaburzenie to polega na akumulacji hydroksyapatytu wapnia w błonie Bowmana rogówki. Ciężka postać keratopatii, przebiegająca z zajęciem osi widzenia jest

charakterystycznym powikłaniem przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej u dzieci z MIZS(15).

#### 5. Torbielowaty obrzęk plamki

Torbielowaty obrzęk plamki najczęściej towarzyszy zapaleniu części pośredniej błony naczyniowej(15). U dzieci z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu MIZS stwierdza się to powikłanie w 3 - 29% przypadków (28,29,30,33,34).

#### 6. Hipotonia

Hipotonia, definiowana jest jako obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego  $\leq 5$  mmHg(30,39). Ostra hipotonia jest wynikiem aktywnego procesu zapalnego i zapalenia ciała rzęskowego ze zmniejszoną produkcją cieczy wodnistej z towarzyszącym zwiększonym odpływem naczyniówkowo-twardówkowym. Przewlekła hipotonia może wynikać z obecności błon zapalnych nad ciałem rzęskowym, trakcji ciała rzęskowego i trakcyjnego oderwania ciała rzęskowego od twardówki, które zwiększa naczyniówkowo-twardówkowy odpływ cieczy wodnistej z oka. Również uszkodzenie nabłonka ciała rzęskowego w wyniku procesu zapalnego skutkuje zmniejszoną produkcją cieczy wodnistej i przewlekłą hipotonią (36,39). Powikłanie to występuje u 9-10% dzieci z ZBN w przebiegu MIZS (30,34).

#### 7. Niedowidzenie

Niedowidzenie według autorów stwierdza się w 22% przypadków, najczęściej u chłopców, którzy we wczesnym wieku zachorowali na zapalenie błony naczyniowej. Jako przyczynę niedowidzenia wymienia się zaćmę i długotrwałe stosowanie atropiny(35).

#### 8. Inne

Do innych, rzadziej obserwowanych powikłań należą: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, który stwierdza się u 4 - 4,5% dzieci (29,30), błonę nasiatkówkową – 3,8- 4% (29,30), zanik gałki ocznej - 4% (34) oraz zez -2%(32).

#### 9. Ślepotą w przebiegu ZBN u chorych z MIZS

Prawna ślepotą, definiowaną jako ostrość wzroku  $\leq 20/200$ , obserwowana jest częściej u chłopców (21% oczu), niż u dziewczynek (6% oczu) oraz u dzieci, u których ZBN stwierdzono przed rozpoznaniem MIZS (58% dzieci). Najczęstszą przyczyną ślepoty u większości pacjentów była jaskra wtórna (50% oczu). Wśród innych przyczyn wyróżnia się: operację zaćmy powikłaną tworzeniem błon włóknistych nad ciałem rzęskowym (33% oczu), torbielowaty obrzęk plamki (25% oczu) oraz niedowidzenie (33% oczu) (35).

Do czynników ryzyka ciężkiego ZBN i utraty widzenia u dzieci z MIZS należy:

- krótki czas od rozpoznania MIZS do stwierdzenia ZBN (średnio od 5 mies. do 1,3 roku) (25,28,32);
- przymglenie cieczy wodnistej  $\geq 1+$  (29,30);
- obecność komórek w cieczy wodnistej  $\geq 0,5+$  (30);
- ANA+(29);
- płeć męska; pomimo, że zapalenie błony naczyniowej częściej występuje u dziewczynek, to przebieg choroby u chłopców jest często ciężki z obecnością powikłań (26,32,35,38,40);
- zapalenie wszystkich części błony naczyniowej, co wiąże się z gorszą ostrością wzroku (26);
- wiek 4 lata i mniej podczas stwierdzenia ZBN jako pierwszego objawu MIZS(25);
- obecność ZBN podczas pierwszego badania okulistycznego (24,25);
- zabieg operacyjny w wywiadzie (jako czynnik ryzyka bardzo niskiej ostrości wzroku 20/200 i gorzej)(29);
- nieprawidłowe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, definiowane jako poniżej 5 mmHg oraz powyżej 21 mmHg (30).

#### **1.4.6. Leczenie zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS**

Nadrzędnym celem leczenia zapaleń błony naczyniowej jest zniesienie objawów zapalenia (41), a także zachowanie jak najlepszej ostrości wzroku i profilaktyka powikłań (15). Postępowanie w immunologicznym zapaleniu narządu wzroku polega przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwzapalnych oraz immunosupresyjnych (42), które to zmniejsza aktywność zapalenia i znosi objawy podmiotowe, ale często jednak nie przynosi pełnego wyleczenia.

##### **1. Leczenie miejscowe**

Według obowiązujących zaleceń silnie działające steroidy w kroplach (1% octan prednizolonu, 0,1% deksametazon) powinny być zastosowane jako pierwsze w terapii zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej. Częstość zakraplania zależy od ciężkości zapalenia i może wynosić: 1 kroplę co 2 godziny, a nawet co 1 godzinę przez 1 do 3 dni. Następnie dawka leku powinna być zredukowana, zależnie od stopnia zapalenia, w ciągu 6 tygodni. Po tym czasie zaleca się zastosowanie miejscowo leku steroidowego o słabszym działaniu z uwagi na wzrost ryzyka miejscowych i ogólnych działań niepożądanych. Jest ono szczególnie wysokie u dzieci poniżej 4 roku życia, leczonych silnymi steroidami co 1 godzinę podawanymi do obu oczu (43). Leczenie przewlekłego zapalenia jest długotrwałe, może trwać miesiącami, a nawet latami. Poza zahamowaniem procesu zapalnego bardzo istotne jest również zapobieganie powikłaniom lub ich leczenie. W tym celu stosuje się leki mydriatyczne, które poprzez rozszerzenie źrenicy zapobiegają tworzeniu się zrostów tylnych. Preferowane są mydriatyki krótko działające, aby nie utrwalać zrostów w mydriazie.

Uzupełnieniem leczenia miejscowego jest zastosowanie steroidów w postaci iniekcji podspojówkowych (2-4 mg fosforanu deksametazonu), okołogałkowych (20-40mg octanu triamcinolonu) szczególnie w przypadkach z towarzyszącym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej i obrzękiem plamki oraz w opornych postaciach zapalenia części przedniej. Iniekcje okołogałkowe oraz do komory ciała szklistego (2-4mg octanu triamcinolonu) stosuje się także w okresie okołoperacyjnym (15,36,43).

##### **2. Leczenie ogólne**

W leczeniu zapalenia błony naczyniowej z obecnością czynników prognozujących utratę widzenia (niska ostrość wzroku podczas pierwszej wizyty, obecność powikłań oraz gęstych mętów zapalnych w ciele szklistym), a także w ciężkich zapaleniach błony naczyniowej niepoddających się leczeniu miejscowemu (kroplami do oczu oraz iniekcjami okołogałkowymi), terapię uzupełnia się steroidami podawanymi ogólnie. Zaleca się, aby rozpoczynać terapię od wysokiej dawki (np. Prednisolon 1-2 mg/kg m.c.), a następnie stopniowo ją redukować (do dawki 0,15 mg/kg m.c.) w ciągu 4 tygodni. Leczenie zredukowaną dawką nie powinno trwać dłużej niż 3 miesiące (15,43).

Do najczęstszych i zarazem najpoważniejszych okulistycznych działań niepożądanych steroidoterapii należą: zaćma podtorebkowa tylna oraz wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, który może doprowadzić do powstania jaskry u osób predysponowanych (15).

Leki immunosupresyjne uważane są za silny i skuteczny środek w leczeniu trudnych i groźących utratą widzenia zapaleń błony naczyniowej oka. Jednakże z uwagi na konieczność stałego monitorowania wybranych parametrów krwi w kierunku objawów niepożądanych zalecana jest współpraca z lekarzem doświadczonym w ich stosowaniu (42,43).

Wskazaniem do zintensyfikowania terapii i zastosowania leków immunosupresyjnych w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka jest aktywne zapalenie utrzymujące się 12 tygodni pomimo leczenia steroidami w kroplach maksymalnie 3xdz. lub w przypadku nawrotów procesu zapalnego w trakcie ogólnej steroidoterapii dawką większą niż 0,15 mg/kg m.c., a także jeśli wystąpią nowe powikłania. Do leków immunosupresyjnych mających zastosowanie w leczeniu zapaleń przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu MIZS należą: Metotreksat, Azatiopryna oraz Cyklosporyna A, przy czym lekiem rekomendowanym, pierwszego wyboru jest Metotreksat. Azatiopryna ma zastosowanie w przypadku nieskuteczności leczenia Metotreksatem. Obecnie nie rekomenduje się leczenia Cyklosporyną A jako leku pierwszego rzutu w terapii zapalenia błony naczyniowej. Lek ten może być zalecony w kombinacji z innymi lekami w przypadku braku odpowiedzi na wyżej wymienione leki immunosupresyjne (15).

Leki biologiczne nie są zarejestrowane do leczenia zapaleń błony naczyniowej oka w Polsce. Dane z zagranicznego piśmiennictwa świadczą o dużej skuteczności tej grupy leków w leczeniu zapaleń błony naczyniowej u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Wykazano skuteczność Etanerceptu, Infliximabu i Adalimumabu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej u 2/3 dzieci, które nie zareagowały na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (Metotreksat, Azatiopryna, Cyklosporyna A i in.). Zastosowanie leków biologicznych łącznie z lekami modyfikującymi przebieg choroby umożliwia odstawienie steroidów stosowanych ogólnie u 50% pacjentów i miejscowo u 32% pacjentów. Jest to szczególnie ważne u dzieci z uwagi na poważne, nieodwracalne skutki uboczne steroidoterapii (12). Badania nad Etanerceptem wykazały jego mniejszą skuteczność w kontroli zapalenia błony naczyniowej w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (12). Opisano również przypadki, w których leczenie Etanerceptem nie zapobiegło wystąpieniu zmian w narządzie wzroku (24) oraz badania, w których wykazano, że terapia Etanerceptem istotnie zwiększa liczbę odnotowanych zapaleń błony naczyniowej (44). Z uwagi na wysoką skuteczność jedynie Infliximab oraz Adalimumab uzyskały rekomendacje w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS (43).

#### **1.4.7. Leczenie powikłań zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS**

##### **1. Zaćma**

Najczęstszym powikłaniem przewlekłego zapalenia błony naczyniowej u dzieci jest zaćma wtórna. Istnieje wiele kontrowersji na temat metod leczenia operacyjnego zaćmy u dzieci z przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej, szczególnie w przebiegu MIZS, co jest związane z dużym ryzykiem zaostrzenia procesu zapalnego w okresie pooperacyjnym (45).

Wskazania do leczenia operacyjnego zaćmy obejmują: znaczne obniżenie ostrości wzroku oraz brak wglądu na dno oka uniemożliwiające ocenę tylnego bieguna (46). Zalecenia przedoperacyjne obejmują wygaszenie procesu zapalnego w oku przez minimum 3 miesiące (preferowane nawet 6 miesięcy i dłużej przed zabiegiem) oraz kontynuacja kontroli zapalenia pooperacyjnie. Zaleca się długotrwałą

przedoperacyjną (nawet 1 rok przed operacją) i pooperacyjną terapię immunosupresyjną Metotreksatem oraz dodatkowo okołoperacyjną miejscową steroidoterapię(45).

Lensektomia przez część płaską ciała rzęskowego w połączeniu z witrektomią przednią jest według wielu autorów zalecaną metodą leczenia zaćmy w tej grupie pacjentów(46,47).Dodatkowo śródoperacyjne podanie triamcinolonu do komory ciała szklistego (0,1ml, 4mg) poprawia wyniki leczenia w porównaniu z pooperacyjną ogólną steroidoterapią (0,5mg/kg m.c. dziennie przez 4 tygodnie)(48).Uważa się, że wszczepienie sztucznej soczewki powinno być zarezerwowane jedynie dla pacjentów w wieku starszym niż 10 lat, z nieskałpostawową postacią MIZS, kiedy stwierdza się obecność ANA w surowicy krwi oraz z długotrwałą przedoperacyjną kontrolą stanu zapalnego (46). Według innych autorów co najmniej 3 miesięczne wyciszenie procesu zapalnego przed zabiegiem przy zastosowaniu Metotreksatu oraz podanie steroidów śródoperacyjnie umożliwia wykonanie operacji zaćmy metodą fakoemulsyfikacji z wszczepieniem sztucznej soczewki i osiągnięcie dobrych wyników leczenia (45).

## 2. Keratopatia taśmowata

Keratopatia taśmowata jest wskazaniem do leczenia operacyjnego jeśli powoduje obniżenie ostrości wzroku lub dyskomfort. Zabieg polega na chelatacjirogówki roztworem wersenianu sodu. Jednakże w przetrwałym zapaleniu błony naczyniowej możliwe są nawroty(49).

## 3. Zrosty tylne

Zrosty tylne mogą być przyczyną bloku źrenicznego. Wówczas, aby zapobiec rozwojowi jaskry wtórnej wykonuje się irydotomię laserem neodymowym YAG lubirydektomię chirurgiczną(15,29). Zrosty przednie usuwa się mechanicznie podczas zabiegu operacyjnego.

## 4. Jaskra

Leczenie operacyjne jaskry u dzieci z przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej polega na wykonaniu trabekulektomii z Mitomycyną C lub wszczepieniu sztucznych przetok filtrujących(15).

#### 1.4.8. Rokowanie w zapaleniu błony naczyniowej w przebiegu MIZS

Z przeprowadzonych retrospektywnych badań wśród pacjentów z MIZS wynika, że w ciągu ostatnich 20 lat częstość ślepoty zmalała, a wyniki badania wzroku w tej grupie pacjentów uległy poprawie(24). Uważa się obecnie, że większość dzieci posiada dość dobre rokowanie, jeśli choroba zostanie rozpoznana i leczona we wczesnym stadium. Wielu autorów sugeruje, że może mieć to związek z wprowadzeniem nowoczesnej i bardziej agresywnej terapii we wczesnym stadium choroby oraz z poprawą programów przesiewowych w kierunku wykrywania zmian w narządzie wzroku(24).

#### 1.5. Zalecenia dotyczące badania okulistycznego u dzieci z MIZS

Ze względu na bezobjawowy początek przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej w 2006 roku Sekcja Okulistyczna oraz Sekcja Reumatologiczna Amerykańskiej Akademii Pediatrii opublikowała obowiązujące rekomendacje dotyczące częstości badania okulistycznego u pacjentów z MIZS. Podział MIZS oparty jest na obowiązującej wówczas na klasyfikacji ARC (tabela 8) (31).

Tabela 8. Zalecana częstość badania okulistycznego u pacjentów z MIZS

Typ	ANA	Wiek początku MIZS (lata)	Czas trwania MIZS (lata)	Ryzyko ZBN	Częstość badania okulistycznego (mies.)
Skąpostawowy lub wielostawowy	+	<=6	<=4	wysokie	3
	+	<=6	>4	średnie	6
	+	<=6	>7	niskie	12
	+	>6	<=4	średnie	6
	+	>6	>4	niskie	12
	-	<=6	<=4	średnie	6
	-	<=6	>4	niskie	12



	–	>6	BZ	niskie	12
Układowy	BZ	BZ	BZ	niskie	12

Legenda: ANA – przeciwciała przeciwjądrowe; BZ - bez znaczenia.

Przedstawione powyżej rekomendacje dotyczą badania okulistycznego u pacjentów z rozpoznaniem MIZS, bez stwierdzonego zapalenia błony naczyniowej. Autorzy powyższych rekomendacji zalecają, aby pierwsze badanie okulistyczne odbyło się w ciągu 1 miesiąca od rozpoznania choroby stawów. Następnie częstość kontroli powinna być uzależniona od typu początku, obecności ANA, wieku, w którym rozpoznano MIZS, czasu trwania choroby oraz ryzyka rozwoju zapalenia błony naczyniowej (31).

## **2. Cele pracy**

1. Ocena przestrzegania rekomendowanych zaleceń dotyczących badania okulistycznego u dzieci z MIZS na podstawie badanej grupy.
2. Wyznaczenie częstości występowania powikłań w narządzie wzroku u badanych dzieci z ZBN w przebiegu MIZS.
3. Określenie zależności pomiędzy aktywnością stanu zapalnego w narządzie wzroku, a nasileniem procesu zapalnego w przebiegu choroby stawów.
4. Próba określenia najskuteczniejszej terapii MIZS w odniesieniu do zmian w narządzie wzroku.

### 3. Materiał

Do badania zakwalifikowano 61 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (średnia wieku 8,9 lat), w tym 41 dziewczynek (2-17 lat, śr. 9,1 lat) i 20 chłopców (2-17 lat, śr. 8,6 lat) z rozpoznaniem młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej U.M. w Poznaniu w okresie od 01.01.2009r. do 01.07.2011r.

Grupę badaną analizowano w całości, a także podzielono ją na dwie grupy (grupa 1 i grupa 2) zależnie od czasu trwania młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w momencie włączenia do badania. Następnie każdą z grup podzielono na dwie kolejne grupy (1a i 1b oraz 2a i 2b) zależnie od obecności zapalenia błony naczyniowej:

Grupa 1. Dzieci ze świeżo rozpoznany MIZS (od 6 miesięcy do 1 roku od rozpoznania MIZS i włączenia do badania) (n=29):

Grupa 1a. Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=24),

Grupa 1b. Dzieci ze zmianami w narządzie wzroku (n=5).

Grupa 2. Dzieci z MIZS trwającym ponad 1 rok (w momencie włączenia do badania) (n=32);

Grupa 2a. Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=17),

Grupa 2b. Dzieci z obecnością zmian w narządzie wzroku (n=15).

Kryteria włączenia:

- rozpoznane młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- wiek poniżej 18 lat w momencie kwalifikacji do badania;
- podpisana zgoda na badanie przez rodzica.

Kryteria wyłączenia:

- choroby oczu inne niż nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej;
- stan po leczeniu operacyjnym oczu z przyczyn innych niż powikłania zapalenia błony naczyniowej;
- inne zaburzenia predysponujące do zmian w narządzie wzroku np. wcześniactwo, cukrzyca, choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), sarkoidoza, gruźlica, borelioza.

Rodzice badanych dzieci zostali poinformowani o celu badania, metodzie oraz podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu.

Badanie zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1240/08 z dnia 18. XII. 2008 roku).

## **4. Metodyka**

### **4.1. Rekrutacja pacjentów i schemat badania**

Do udziału w badaniu kwalifikowano dzieci i młodzież z rozpoznaniem młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej U.M. w Poznaniu.

Podczas 1 wizyty zebrano wywiad, przeanalizowano dostarczoną przez rodziców dokumentację medyczną (karty informacyjne z dotychczasowych pobytów w szpitalu, wyniki badań laboratoryjnych i konsultacji specjalistycznych) oraz wykonano pełne badanie okulistyczne.

Pacjentów z MIZS bez zapalenia błony naczyniowej kontrolowano okulistycznie wg określonego schematu, zależnie od postaci choroby oraz obecności przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy krwi:

1. Postać MIZS o początku skąpostawowym z dodatnimi ANA co 2 mies.
2. Postać MIZS o początku skąpostawowym z ujemnymi ANA co 3 mies.
3. Postać MIZS o początku wielostawowym z dodatnimi ANA co 4 mies.
4. Postać MIZS o początku wielostawowym z ujemnymi ANA co 6 mies.
5. Postać MIZS o początku uogólnionym co 12 miesięcy.

Pacjentom z MIZS, u których stwierdzono zapalenie błony naczyniowej wyznaczano terminy wizyt kontrolnych zależnie od indywidualnych potrzeb.

We wszystkich przypadkach, w których pacjenci zgłaszali dolegliwości lub jeśli wystąpiły niepokojące objawy, które dostrzegali rodzice lub reumatolog, wyznaczano dodatkowe terminy badania, poza schematem.

## **4.2.Badanie okulistyczne**

Badanie okulistyczne przeprowadzone było w Klinice Okulistyki UM w Poznaniu. Rozpoczynano od analizy dostarczonej dokumentacji medycznej oraz zebrania wywiadu z rodzicem (opiekunem) dziecka. Do oceny aktywności choroby stawów posłużono sięcałkowitą oceną dobrego samopoczucia dziecka według rodzica, mierzoną na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej, gdzie 0=samopoczucie dziecka według rodzica bardzo złe, a 10=samopoczucie dziecka według rodzica bardzo dobre (3).

### **4.2.1.Ostrość wzroku**

Do badania ostrości wzroku u dzieci posługiwano się tablicami Lea lub tablicami Snellena, zależnie od wieku dziecka. Oceniano każde oko osobno, bez korekcji oraz z korekcją własną, jeśli pacjent posiadał okulary. W przypadku rozpoznania wady refrakcji zapisywano korekcję. Ostrość wzroku badano do dali z odległości 3 metrów (tablicami Lea) lub 5 metrów (tablicami Snellena) oraz do bliży (stosownymi tablicami Lea i Snellena) z odległości 30 cm.

### **4.2.2.Refrakcja**

Refrakcję badano przy użyciu autorefraktometru. Mierzono wartość refrakcji zarówno bez porażenia akomodacji, jak i po porażeniu akomodacji 1% Cyclopentolatem podanym do worka spojówkowego. Pomiaru dokonywano przed podaniem kropli oraz po 40 minutach od zakropienia.

### **4.2.3.Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego**

Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego u małych dzieci wykonywano

najczęściej przy użyciu tonometru powietrznego. W przypadkach wątpliwych badano ciśnienie wewnątrzgałkowe w znieczuleniu ogólnym. U dzieci starszych, lepiej współpracujących, pomiaru dokonywano metodą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna.

#### **4.2.4. Badanie przedniego odcinka oka**

Przedni odcinek oka oceniano za pomocą biomikroskopu z lampą szczelinową. Oceniano: rogówkę, jej powierzchnię przednią, głębsze warstwy oraz powierzchnię tylną, głębokość komory przedniej, przejrzystość cieczy wodnistej, powierzchnię tęczówki, torebkę przednią i tylną oraz przekrój kory i jądra soczewki, a także przednią część ciała szklanego. Podczas badania szczególnie zwracano uwagę na obecność wykładników stanu zapalnego przedniego odcinka błony naczyniowej, a także na występowanie ewentualnych powikłań. W celu oceny nasilenia stanu zapalnego dokonywano subiektywnej oceny liczby komórek zapalnych w cieczy wodnistej w zakresie szczeliny światła o szerokości 1mm oraz przy maksymalnym powiększeniu obrazu (25x). Wynik zapisywano w zaproponowanej przez grupę roboczą SUN formie od 0 do ++++ (4+). Przezierność cieczy wodnistej oceniano również subiektywnie, na podstawie widoczności szczegółów tęczówki i zapisywano zgodnie z przyjętą formą od 0 do ++++ (4+).

#### **4.2.5. Badanie tylnego odcinka oka**

Rozszerzenie źrenicy uzyskiwano stosując 1% Cyclopentolat lub 1% Tropicamid. W większości przypadków badanie przeprowadzano w biomikroskopie z użyciem soczewki Volka (o mocy 78 lub 90D). U małych dzieci i/lub źle współpracujących posługiwano się wziernikiem pośrednim.

### **4.3. Badanie pediatryczne**

Badanie kliniczne w celu oceny aktywności choroby, planu terapii, oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie odbywało się podczas hospitalizacji w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej oraz w czasie wizyt kontrolnych w Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej. Badania laboratoryjne zlecane były

przez prowadzącego lekarza pediatrę.

#### **4.4. Analiza statystyczna**

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego SOFA 1.2. Oprogramowanie to wykorzystuje darmową licencję AGPL3.

Do oceny różnic między grupami ze względu na brak zgodności z rozkładem normalnym wykorzystano następujące testy:

- dla 2 grup niezależnych i zmiennych nieparametrycznych – test U Manna-Whitney'a;
- dla 3 i więcej grup niezależnych i zmiennych nieparametrycznych test H Kruskala-Wallis;
- dla 2 grup powiązanych – test Wilcoxon.

Do oceny korelacji ze względu na brak zgodności danych z rozkładem normalnym wykorzystano test Spearmana dla zmiennych nieparametrycznych. Dla zmiennych w skali porządkowej wykorzystano test Chi Kwadrat.



## 5. Wyniki

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 61 dzieci, w tym 41 dziewczynek (z czego 25 bez zmian w narządzie wzroku, a 16 ze zmianami w narządzie wzroku) i 20 chłopców (z czego 16 bez zmian w narządzie wzroku, a 4 ze zmianami w narządzie wzroku) w wieku od 1 do 18 lat (śr. 9,2) z rozpoznaniem młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Do grupy 1, ze świeżo rozpoznaniem MIZS, zakwalifikowano 29 dzieci, w tym 15 dziewczynek (11 bez zmian w narządzie wzroku - grupa 1a, a 4 z obecnością zmian - grupa 1b) oraz 14 chłopców (13 bez zmian w narządzie wzroku - grupa 1a i 1 z obecnością zmian - grupa 1b). Natomiast do grupy 2, z MIZS trwającym dłużej niż 1 rok, zakwalifikowano 32 dzieci, w tym 26 dziewczynek (14 bez zmian w narządzie wzroku - grupa 2a, a 12 z obecnością zmian - grupa 2b) oraz 6 chłopców (3 bez zmian w narządzie wzroku - grupa 2a i 3 ze zmianami - grupa 2b) (tabela 9).

Tabela 9. Liczba dzieci w grupach z uwzględnieniem płci i zmian w narządzie wzroku

	Grupa 1 (n=29) (n=58 oczu)		Grupa 2 (n=32) (n=64 oczu)	
	Dziewczynki	Chłopcy	Dziewczynki	Chłopcy

	(n=15)	(n=14)	(n=26)	(n=6)
Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=41)	Grupa 1a		Grupa 2a	
	11 (n=22 oczu)	13 (n=26 oczu)	14 (n=28 oczu)	3 (n=6 oczu)
Dzieci ze zmianami w narządzie wzroku (n=20)	Grupa 1b		Grupa 2b	
	4 (n=8 oczu)	1 (n=2 oczu)	12 (n=24 oczu)	3 (n=6 oczu)

Wśród dzieci z grupy 1 średnia wieku w momencie włączenia do badania dla dziewczynek, u których nie stwierdzono zmian w narządzie wzroku wynosiła 10,2 +/- 6,7 lat, a ze zmianami w narządzie wzroku 5,7 +/- 3,8 lat. Natomiast u chłopców bez zmian w narządzie wzroku średnia wieku wynosiła 9,1 +/- 5,4 lat, a u chłopca ze zmianami 10 lat (tabela 10).

Wśród dzieci z grupy 2 średnia wieku w momencie włączenia do badania dla dziewczynek, u których nie stwierdzono zmian w narządzie wzroku wynosiła 9,2 +/- 3,5 lat, a ze zmianami w narządzie wzroku 10,4 +/- 3,4 lat. Natomiast u chłopców bez zmian w narządzie wzroku średnia wieku wynosiła 9,3 +/- 2,1 lat, a u chłopców ze zmianami 6,3 +/- 0,6 lat (tabela 10).

Tabela 10. Wiek dzieci w momencie włączenia do badania z uwzględnieniem zmian w narządzie wzroku

	Grupa 1				Grupa 2			
	Dziewczynki		Chłopcy		Dziewczynki		Chłopcy	
	n	Wiek (lat)	n	Wiek (lat)	n	Wiek (lat)	n	Wiek (lat)
Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=41)	1.	2	1.	1	1.	5	1.	7
	2.	2	2.	2	2.	5	2.	10
	3.	3	3.	2	3.	6	3.	11
	4.	4	4.	6	4.	7		
	5.	8	5.	7	5.	8		
	6.	9	6.	9	6.	8		
	7.	16	7.	10	7.	9		
	8.	16	8.	10	8.	9		
	9.	17	9.	11	9.	9		
	10.	17	10.	11	10.	9		
	11.	18	11.	16	11.	10		
			12.	16	12.	13		
			13.	17	13.	13		
					14.	18		
Średnia (SD)	10,2 (6,7)		9,1 (5,4)		9,2 (3,5)		9,3 (2,1)	
Dzieci ze zmianami	1.	2	1.	10	1.	6	1.	6
	2.	4			2.	6	2.	6

w narządzie wzroku (n=20)	3.	6			3.	7	3.	7	
	4.	11			4.	9			
					5.	9			
					6.	9			
					7.	10			
					8.	11			
					9.	13			
					10.	14			
					11.	15			
					12.	16			
	Średnia (SD)	5,7 (3,8)		10 (0,0)		10,4 (3,4)		6,3 (0,6)	

### 5.1. Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej w badanej grupie

W grupie 1 zmiany w narządzie wzroku obserwowano u 5 dzieci, co stanowiło 17,24% dzieci z tej grupy. Zmian w narządzie wzroku nie stwierdzono u 24 dzieci, czyli 82,76%. Natomiast w grupie 2 zmiany w narządzie wzroku obserwowano u 15 dzieci, co stanowiło 46,88% dzieci z tej grupy. Zmian w narządzie wzroku nie stwierdzono u 17 dzieci, czyli 53,12% (tabela 11).

Analiza częstości występowania zmian w oczach wykazała, że u dzieci z grupy 1 (58 oczu) w 52 oczach nie stwierdzono zmian, natomiast w 6 oczach zmiany rozpoznano. U 1 dziecka ZBN występowało obustronnie. Natomiast u dzieci z grupy 2 (64 oczy) nie stwierdzono zmian w 42 oczach, a w 22 oczach zmiany rozpoznano. Obustronne ZBN zaobserwowano u 7 dzieci (tabela 11).

Tabela 11. Częstość występowania zmian w narządzie wzroku w badanych grupach

	Grupa 1 (n=29 dzieci, n= 58 oczu) (47,55% dzieci)	Grupa 2 (n=32 dzieci, n=64 oczy) (52,45% dzieci)
Dzieci/oczy bez zmian (n=41 dzieci, n=94 oczy) (67,21% dzieci)	24 (82,76% dzieci) (n=52 oczy)	17 (53,12% dzieci) (n=42 oczy)

Dzieci/oczy ze zmianami (n=20 dzieci, n=28 oczu) (32,79%dzieci)	5 (17,24%dzieci) (n=6 oczu)	15 (46,88%dzieci) (n=22 oczy)

## 5.2. Charakterystyka MIZS w badanej grupie

Wśród dzieci z grupy 1 (29 dzieci) typ skąpostawowy MIZS stwierdzono u 22 badanych, co stanowiło 75,86% dzieci w grupie 1, w tym 5 dzieci z obecnością zmian w narządzie wzroku, a 17 bez zmian w oczach. Typ wielostawowy choroby rozpoznano u 7 badanych (24,14%). Zmian w narządzie wzroku nie rozpoznano u żadnego z nich. W grupie 1 nie było dzieci z typem uogólnionym choroby (tabela 12).

Tabela 12. Częstość występowania poszczególnych typów MIZS u dzieci z grupy 1 z uwzględnieniem zmian w narządzie wzroku

	Grupa 1 (n=29 dzieci, n=58 oczu)		
	Typ skąpostawowy (n=22) (75,86%)	Typ wielostawowy (n=7) (24,14%)	Typ uogólniony (n=0) (0,0%)
Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=24) (82,76%)	17 (77,27%) (n= 38 oczu)	7 (100%) (n=14 oczu)	0
Dzieci ze zmianami w narządzie wzroku (n=5) (17,24%)	5 (22,73%) (n=6 oczu)	0	0

W grupie 2 (32 dzieci) typ skąpostawowy MIZS stwierdzono u 22 badanych, co stanowiło 68,75% dzieci z grupy 2, w tym u 11 dzieci występowały zmiany w narządzie wzroku i u tylu samo zmian w oczach nie obserwowano. Typ wielostawowy choroby rozpoznano w 10 przypadkach, co stanowiło 31,25% dzieci

grupy 2. U 4 z nich stwierdzono zmiany w narządzie wzroku, natomiast u 6 zmian nie stwierdzono. W grupie 2 nie było dzieci z postacią uogólnioną choroby (tabela 13).

Tabela 13. Częstość występowania poszczególnych typów MIZS w grupie 2 z uwzględnieniem zmian w narządzie wzroku

	Grupa 2 (n=32 dzieci, 64 oczy)		
	Typ skąpostawowy n=22 (68,75%)	Typ wielostawowy n=10 (31,25%)	Typ uogólniony n=0 (0,0%)
Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=17) (53,12%)	11 (50,0%) (n=28 oczu)	6 (60,0%) (n=14 oczu)	0
Dzieci ze zmianami w narządzie wzroku (n=15) (46,88%)	11 (50,0%) (n=16 oczu)	4 (40,0%) (n=6 oczu)	0

Przeanalizowano częstość występowania ANA w surowicy krwi u dzieci z postacią skąpostawową MIZS. W grupie 1 ten typ choroby rozpoznano u 22 dzieci, co stanowi 75,8% dzieci. W grupie 1 obecność ANA wykazano u 8 dzieci (co stanowi 36,36% dzieci z postacią skąpostawową w grupie 1), z czego 4 dzieci (2 dziewczynki i 2 chłopców) nie miało zmian w narządzie wzroku, a u kolejnych 4 (4 dziewczynki) występowały zmiany w narządzie wzroku. Natomiast brak ANA

odnotowano u 14 dzieci (co stanowiło 63,64% dzieci w grupie 1), z czego u 13 dzieci (8 chłopców i 5 dziewczynek) nie wykazano zmian w narządzie wzroku, a u 1 chłopca zmiany stwierdzono (tabela 14).

Tabela 14. Liczba dzieci z postacią skąpostawową MIZS w grupie 1 z uwzględnieniem częstości występowania ANA w surowicy krwi oraz obecności zmian w narządzie wzroku

	Grupa 1 (n=29)	
	Postać skąpostawowa MIZS (n=22) (75,86%)	
	ANA(+) (n=8)(36,36%)	ANA(-) (n=14) (63,64%)
Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=17)	4 (2 dziewczynki i 2 chłopców), 11 oczu	13 (8 chłopców i 5 dziewczynek), 27 oczu
Dzieci ze zmianami w narządzie wzroku (n=5)	4 (4 dziewczynki), 5 oczu	1 (1 chłopiec), 1 oko

W grupie 2 typ skąpostawowy MIZS rozpoznano u 22 badanych. Obecność ANA w surowicy krwi wykazano u 8 dzieci (co stanowi 36,36% dzieci z postacią skąpostawową w tej grupie), z czego 2 dzieci (2 dziewczynki) nie miało zmian w narządzie wzroku, a u kolejnych 6 (4 dziewczynki i 2 chłopców) stwierdzono zmiany w oczach. Natomiast brak ANA odnotowano u 14 dzieci (co stanowiło 63,63% dzieci w grupie 2), z czego 9 dzieci (7 dziewczynek i 2 chłopców) nie wykazało zmian w narządzie wzroku, a u 5 dzieci (4 dziewczynki i 1 chłopiec)

zmiany stwierdzono (tabela 15).

Tabela 15. Liczba dzieci z postacią skąpostawową MIZS w grupie 2 z uwzględnieniem częstości występowania ANA w surowicy krwi oraz obecności zmian w narządzie wzroku

	Grupa 2 (n=32)	
	Postać skąpostawowa MIZS (n=22) (68,75%)	
	ANA(+) (n=8) (36,36%)	ANA(-) (n=14) (63,64%)
Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=11)	2 (2 dziewczynki), 7 oczu	9 (7 dziewczynek i 2 chłopców), 21 oczu
Dzieci ze zmianami w narządzie wzroku (n=11)	6 (4 dziewczynki i 2 chłopców), 9 oczu	5 (4 dziewczynki i 1 chłopiec), 7 oczu

### 5.3. Określenie czasu pomiędzy rozpoznaniem MIZS, a pierwszą kontrolą okulistyczną w badanej grupie

Oceniono wiek dzieci w czasie rozpoznania MIZS uwzględniając występowanie zmian w narządzie wzroku oraz obecność ANA w surowicy krwi.

W grupie 1 u dziewczynek bez zmian w oczach (11 dzieci) średni wiek w chwili rozpoznania MIZS wyniósł 9,4 +/- 6,3 lat, obecność ANA wykazano u 3 z nich, a u pozostałych 8 wynik ANA był ujemny. U dziewczynek ze zmianami w oczach (4 dzieci) średni wiek wyniósł 5,7 +/- 3,8 lat, obecność ANA stwierdzono u każdej z nich. U chłopców bez zmian w narządzie wzroku (13 dzieci) MIZS rozpoznano w wieku 8,9 +/- 4,9 lat. Obecność ANA wykazano u 4 z nich, u pozostałych 9 wynik ANA był ujemny. 1 chłopiec, który wykazywał zmiany w narządzie wzroku oraz brak ANA w surowicy krwi, zachorował na MIZS w 10 roku życia (tabela 16).

W grupie 2 u dziewczynek bez zmian w oczach (14 dzieci) średni wiek w chwili rozpoznania MIZS wyniósł 4,1 +/- 2,9 lat. Obecność ANA w surowicy krwi wykazano u 4 z nich, a u pozostałych 10 wynik był ujemny. Natomiast u dziewczynek z obecnością zmian w oczach (12 dzieci) średnia wieku wyniosła 4,3 +/- 4,2 lat. Dodatkowo ANA stwierdzono u 5 z nich, a ujemne u pozostałych 7. U



chłopców z grupy 2, którzy nie wykazywali zmian w oczach (3 dzieci) średni wiek rozpoznania MIZS wyniósł 4,3 +/- 1,5 lat. ANA w surowicy nie stwierdzono u żadnego z nich. Chłopcy ze zmianami w oczach (3 dzieci) zachorowali na MIZS średnio w wieku 4,6 +/- 0,6 lat. U 2 z 3 chłopców wykazano obecność ANA w surowicy krwi (tabela 16).

Tabela 16. Wiek dzieci w czasie rozpoznania MIZS z uwzględnieniem płci, obecności ANA w surowicy oraz zmian w narządzie wzroku

	Grupa 1						Grupa 2					
	Dziewczynki			Chłopcy			Dziewczynki			Chłopcy		
	n	Wiek (lat)	A N A	n	Wiek (lat)	A N A	n	Wiek (lat)	A N A	n	Wiek (lat)	A N A
Dzieci bez zmian w narządzie wzroku (n=41)	1.	2	+	1.	2	+	1.	1	+	1.	3	-
	2.	2	-	2.	2	+	2.	1	-	2.	4	-
	3.	3	+	3.	2	+	3.	1	-	3.	6	-
	4.	3	-	4.	6	-	4.	2	+			
	5.	6	-	5.	7	-	5.	2	-			
	6.	9	-	6.	10	-	6.	2	+			
	7.	15	-	7.	10	-	7.	4	-			
	8.	15	-	8.	10	-	8.	4	-			
	9.	16	+	9.	10	-	9.	4	-			
	10.	15	-	10.	11	-	10.	5	-			
	11.	15	-	11.	14	-	11.	6	-			
				12.	16	+	12.	8	-			
				13.	16	-	13.	9	+			

							14.	9	-			
Średnia (SD)	9,4 (6,3)			8,9 (4,9)			4,1 (2,9)			4,3 (1,5)		
Dzieci ze zmianami w narządzie wzroku (n=20)	1.	2	+	1.	10	-	1.	1	-	1.	4	+
	2.	4	+				2.	1	+	2.	5	-
	3.	6	+				3.	1	-	3.	5	+
	4.	11	+				4.	1,5	-			
							5.	2	+			
							6.	2	+			
							7.	3	+			
							8.	4	+			
							9.	5	-			
							10.	6	-			
							11.	11	-			
							12.	14	-			
Średnia (SD)	5,7 (3,8)			10 (0,0)			4,3 (4,2)			4,6 (0,6)		

Poddano analizie wiek wszystkich dzieci w chwili rozpoznania MIZS oraz wiek w czasie pierwszego badania okulistycznego zależnie od postaci MIZS. Wykazano, że wiek całej badanej grupy dzieci w chwili rozpoznania MIZS wynosił od 1 do 16 lat (średnio 6,4 lat), natomiast wiek dzieci w czasie pierwszego badania okulistycznego mieścił się w granicach od 2 do 17 lat (średnio 8,4 lat). Wśród badanych z postacią skąpostawową średni wiek rozpoznania MIZS wynosi 6,2 +/- 4,5 lat, natomiast pierwsze badanie okulistyczne u tych dzieci przeprowadzono w wieku średnio 7,7 +/- 4,5 lat.

U dzieci z postacią wielostawową chorobę stawów rozpoznano w wieku średnio 6,8 +/- 5,4 lat, natomiast pierwsze badanie okulistyczne przeprowadzono u tych dzieci w wieku średnio 10,3 +/- 4,6 lat (tabela 17).

Tabela 17. Porównanie średniej wieku dzieci w czasie rozpoznania MIZS oraz podczas pierwszego badania okulistycznego z uwzględnieniem postaci MIZS

	Wiek dzieci w czasie rozpoznania MIZS (od 1 do 16 lat) (śr. 6,4 lat)	Wiek dzieci w czasie pierwszego badania okulistycznego (od 2 do 17 lat) (śr. 8,4 lat)
Dzieci z postacią skąpostawową MIZS	6,2 +/- 4,5	7,7 +/- 4,5
Dzieci z postacią wielostawową MIZS	6,8 +/- 5,4	10,3 +/- 4,6

#### **5.4. Wiek w momencie wystąpienia i zaawansowanie zmian w oczach u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej**

W obu badanych grupach określono wiek pojawienia się zapalenia błony naczyniowej oka uwzględniając płeć, obecność ANA w surowicy krwi oraz typ początku choroby stawów.

W grupie 1 zapalenie błony naczyniowej rozpoznano u 5 dzieci (4 dziewczynki i 1 chłopiec) z postacią skąpostawową MIZS. Średni wiek w czasie rozpoznania ZBN u dziewczynek wyniósł 5,7 +/- 3,8 lat. U każdej z nich stwierdzono obecność ANA w surowicy krwi. Wiek rozpoznania ZBN u chłopca z ujemnymi ANA w surowicy to 10 lat (tabela 18).

W grupie 2 zapalenie błony naczyniowej rozpoznano u 15 dzieci, w tym u 12 dziewczynek i 3 chłopców. Postać skąpostawową MIZS rozpoznano u 11 dzieci (8 dziewczynek i 3 chłopców), natomiast postać wielostawową u 4 dziewczynek. Średni wiek w momencie rozpoznania ZBN dla dziewczynek z postacią

skapostawową (8 dzieci) wyniósł 5,5 +/- 3,8 lat. U 4 z nich stwierdzono obecność ANA w surowicy krwi. Natomiast średni wiek w chwili rozpoznania ZBN dla chłopców z postacią skapostawową (3 dzieci) wyniósł 5,3 +/- 2,1 lat. U 2 z 3 chłopców stwierdzono obecność ANA w surowicy krwi.

Wśród dziewczynek z postacią wielostawową MIZS (4 dzieci) średni wiek w momencie zachorowania na ZBN wyniósł 10,7 +/- 5,1 lat. U wszystkich stwierdzono obecność ANA w surowicy krwi (tabela 18).

Tabela 18. Wiek dzieci w czasie rozpoznania zapalenia błony naczyniowej z uwzględnieniem płci, obecności ANA w surowicy i postaci MIZS

	Grupa 1						Grupa 2					
	Dziewczynki			Chłopcy			Dziewczynki			Chłopcy		
	n	Wiek (lat)	A N A	n	Wiek (lat)	A N A	n	Wiek (lat)	A N A	n	Wiek (lat)	A N A
Dzieci z postacią skapostawową (n=16)	1.	2	+	1.	10	-	1.	3	+	1.	3	-
	2.	4	+				2.	3	-	2.	6	+
	3.	6	+				3.	3	+	3.	7	+
	4.	11	+				4.	3	-			
							5.	4	-			
							6.	5	+			
							7.	10	+			
							8.	13	-			
Średnia (SD)	5,7 (3,8)			10 (0,0)			5,5 (3,8)			5,3 (2,1)		
Dzieci z							1.	4	+			

postać wielostawową (n=4)				2.	10	+			
				3.	13	+			
				4.	16	+			
Średnia (SD)				10,7 (5,1)					

W całej badanej grupie 20 dzieci (16 dziewczynek, 4 chłopców) rozwinęło zapalenie błony naczyniowej (28 oczu). Odsetek dziewczynek wyniósł 80% (16/20). Wiek dzieci z zapaleniem błony naczyniowej w czasie rozpoznania MIZS wyniósł od 1 do 14 lat (średnio 4,9 +/- 3,8 lat). Szesnaścioro z nich (16/20, 80%) w czasie rozpoznania MIZS miało <=6 lat. Wiek w momencie stwierdzenia zmian w oczach wyniósł od 2 do 16 lat (średnio 6,8 +/- 4,2 lat). Obustronne zapalenie błony naczyniowej rozpoznano u 8 dzieci (8/20, 40%). Postać skąpostawową MIZS stwierdzono u 16 dzieci (16/20, 80%). Natomiast obecność ANA w surowicy krwi wykazano u 11 dzieci (11/20, 55%). U jednego chłopca ZBN rozpoznano jako pierwszą manifestację MIZS w 3 roku życia, natomiast chorobę stawów potwierdzono 2 lata później (1/20, 5%). Jednocześnie MIZS oraz ZBN rozpoznano u 6 dzieci (6/20, 30%). Trzyścioro dzieci rozwinęło ZBN po rozpoznaniu MIZS (13/20, 65%). W ciągu 4 lat trwania MIZS, 17 dzieci (17/19, 89,4%) zachorowało na ZBN, natomiast w ciągu 2 lat - 15 dzieci (15/19, 78,9%) (tabela 19).

Tabela 19. Przedstawienie dzieci ze zmianami w narządzie wzroku w przebiegu MIZS

Dziecko	Płeć	ZBN		G r u p a	Typ MIZS	A N A	Wiek rozp. MIZS (lat)	Wiek rozp. ZBN (lat)
		OL	OP					
1.	k	+	-	2	wielo.	-	14	16
2.	m	+	+	2	skąpo.	+	4	6
3.	k	+	+	2	wielo.	-	1	4
4.	m	-	+	1	skąpo.	-	10	10
5.	m	+	+	2	skąpo.	-	5	3
6.	k	+	-	1	skąpo.	+	6	6
7.	m	+	-	2	skąpo.	+	5	7
8.	k	+	-	1	skąpo.	+	11	11
9.	k	+	+	2	skąpo.	+	2	3

10.	k	-	+	2	skapo.	-	5	4
11.	k	+	-	2	wielo.	+	1	13
12.	k	+	+	1	skapo.	+	4	4
13.	k	+	+	2	wielo.	-	6	10
14.	k	+	-	1	skapo.	+	2	2
15.	k	+	+	2	skapo.	-	1	3
16.	k	+	-	2	skapo.	+	2	10
17.	k	+	-	2	skapo.	-	11	13
18.	k	+	-	2	skapo.	-	1,5	3
19.	k	+	-	2	skapo.	+	3	3
20.	k	+	+	2	skapo.	+	4	5
							Średnia (SD)	Średnia (SD)
							4,9 (3,8)	6,8 (4,2)

Badaną grupę dzieci z obecnością zmian w narządzie wzroku przeanalizowano pod względem częstości występowania powikłań ocznych podczas pierwszej i ostatniej kontroli okulistycznej.

Analizie poddano 28 oczu. Podczas pierwszej kontroli w przebadanych oczach stwierdzono: zrosty tylne w 18, keratopatię taśmową w 14, zaćmę w 14, nadciśnienie oczne w 5, obrzęk płamki w 2, jaskrę w 2. Podczas ostatniej kontroli stwierdzono: keratopatię taśmową w 17, zaćmę w 9, zrosty tylne w 9, nadciśnienie oczne w 5, jaskrę w 2. Podczas ostatniej kontroli u żadnego z badanych dzieci nie stwierdzono obrzęku płamki (tabela 20).

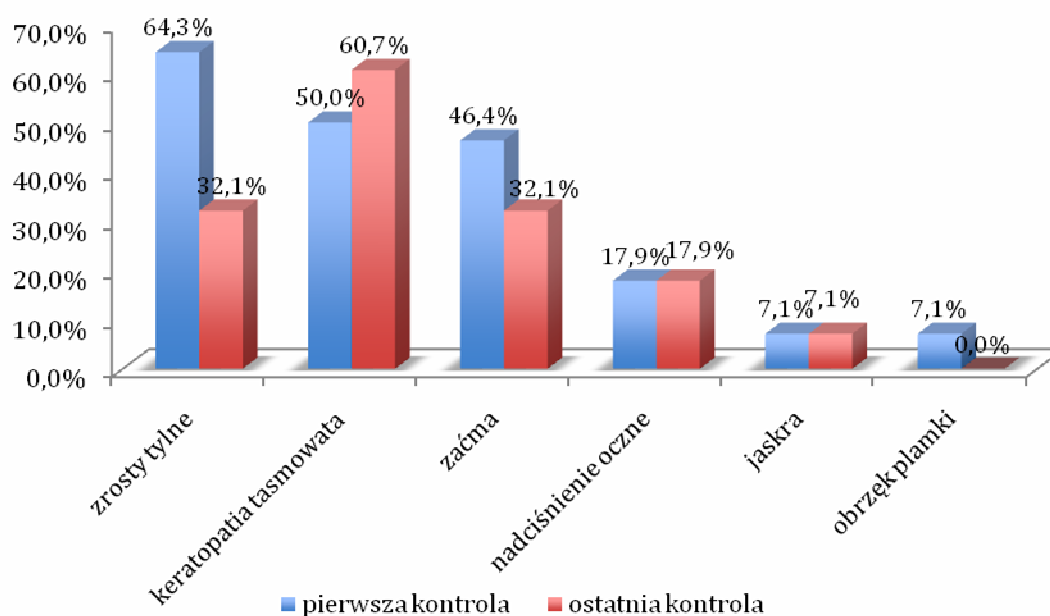
Tabela 20. Powikłania oczne dzieci z zapaleniem błony naczyniowej podczas pierwszej i ostatniej kontroli okulistycznej

Dziecko (n)	Oko (n)	Wiek	Płeć	Grupa	A N A	Typ MIZS	Powikłania przy pierwszej kontroli						Powikłania przy ostatniej kontroli					
							jaskra	keratopatia	obrząk plamki	nadciśnienie oczne	zaćma	zrosty tylne	jaskra	keratopatia	obrząk plamki	nadciśnienie oczne	zaćma	zrosty tylne
1.	1	16	K	2	-	wielo.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.	2	6	M	2	+	skąpo.	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	3	6	M	2	+	skąpo.	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-*	-
3.	4	6	K	2	-	wielo.	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-*	+
	5	6	K	2	-	wielo.	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
4.	6	10	M	1	-	skąpo.	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+
5.	7	3	M	2	-	skąpo.	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-*	+
	8	3	M	2	-	skąpo.	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-*	+
6.	9	6	K	1	+	skąpo.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
7.	10	7	M	2	+	skąpo.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.	11	11	K	1	+	skąpo.	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
9.	12	7	K	2	+	skąpo.	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	13	7	K	2	+	skąpo.	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
10.	14	6	K	2	-	skąpo.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
11.	15	13	K	2	+	wielo.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
12.	16	4	K	1	+	skąpo.	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+
	17	4	K	1	+	skąpo.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
13.	18	14	K	2	-	wielo.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
	19	14	K	2	-	wielo.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14.	20	2	K	1	+	skąpo.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15.	21	9	K	2	-	skąpo.	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
	22	9	K	2	-	skąpo.	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
16.	23	11	K	2	+	skąpo.	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
17.	24	15	K	2	-	skąpo.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
18.	25	9	K	2	-	skąpo.	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
19.	26	3	K	2	+	skąpo.	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
20.	27	9	K	2	+	skąpo.	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
	28	9	K	2	+	skąpo.	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
Suma powikłań							2	14	2	5	13	18	2	17	0	5	9	9

\* stan po operacji zaćmy

Przeanalizowano częstość występowania powikłań ocznych u dzieci ze zmianami w narządzie wzroku podczas pierwszej i ostatniej kontroli okulistycznej. Podczas pierwszej wizyty obecność przynajmniej jednego powikłania stwierdzono u 85% dzieci (17/20) (89,2% oczu, 25/28), ponadto wykazano: zrosty tylne w 64,3% oczu, keratopatia taśmowata w 50,0% oczu, zaćma w 46,4% oczu, nadciśnienie oczne w 17,9% oczu, jaskra w 7,1% oczu oraz obrzęk płamki w 7,1% oczu.

Podczas ostatniej kontroli obecność przynajmniej jednego powikłania wykazano u 75% dzieci (15/20) (78,5% oczu, 22/28), poza tym stwierdzono: zrosty tylne w 32,1% oczu, keratopatię taśmowatą w 60,7% oczu, zaćmę w 32,1% oczu, nadciśnienie oczne w 17,9% oczu oraz jaskrę w 7,1% oczu (ryc.1).



Ryc. 1. Powikłania oczne w grupie dzieci ze zmianami w narządzie wzroku podczas pierwszej i ostatniej kontroli okulistycznej



Leczenie operacyjne powikłań przeprowadzono u 4 dzieci (6 oczu). Wszystkie dzieci (2 dziewczynki i 2 chłopców) prezentowały obustronne zapalenie błony naczyniowej. Troje oczu (2 dzieci) było operowanych dwukrotnie z powodu jednocześnie występujących 2 różnych powikłań (zaćmy i keratopatii taśmowatej). Operację zaćmy wykonano u 4 dzieci (6 oczu), natomiast chelatowanie rogówki u 2 dzieci (3 oczu). Wszyscy pacjenci należeli do grupy 2. U 3 dzieci rozpoznano postać skąpostawową, a wielostawową MIZS u 1. U 2 dzieci z postacią skąpostawową wykazano ANA, a u pozostałych 2 nie stwierdzono ANA w surowicy krwi. U 3 dzieci zapalenie błony naczyniowej rozpoznano kolejno po 2, 3 i 1 roku od stwierdzenia MIZS. U jednego chłopca obustronne ZBN pojawiło się 2 lata przed rozpoznaniem postaci skąpostawowej MIZS. U tego pacjenta wykonano najwięcej operacji z powodu powikłań (4 zabiegi, 2 oczu). Jedna dziewczynka została zoperowana z powodu zaćmy w 4 i 5 roku życia, czyli przed włączeniem do badania (tabela 21).

Tabela 21. Dziecileczone operacyjnie z powodu powikłań zapalenia błony naczyniowej

Dzieci	P ł e ć	ZBN		G r u p a	Typ MIZS	A N A	Wiek rozp. MIZS (lat)	Wiek rozp. ZBN (lat)	Operacja zaćmy		Chelatowanie rogówki	
		O L	O P						OL	OP	OL	OP
1.	m	+	+	2	skąpo.	+	4	6	+	-	-	-
2.	k	+	+	2	wielo.	-	1	4	-	+	-	+
3.	m	+	+	2	skąpo.	-	5	3	+	+	+	+
4.	k	+	+	2	skąpo.	+	2	3	+	+	-	-

## 5.5. Określenie zależności pomiędzy aktywnością stanu zapalnego i

## **zaawansowaniem zmian w narządzie wzroku, a nasileniem procesu zapalnego w przebiegu choroby stawów u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej**

Oceny aktywności stanu zapalnego w oczach dokonano na podstawie liczby komórek zapalnych w cieczy wodnistej i stopnia przymglenia cieczy wodnistej. Zaawansowanie zmian w narządzie wzroku wykazano za pomocą liczby powikłań w poszczególnych oczach. Następnie powyższe parametry skorelowano z wykładnikami aktywności choroby stawów tj. wartością parametrów laboratoryjnych: OB i CRP oraz z wynikami aktywności choroby stawów na podstawie całkowitej oceny dobrego samopoczucia dziecka według rodzica posługując się skalą analogową. Rodzice 2 dzieci podczas pierwszej kontroli oraz 4 dzieci podczas ostatniej nie przedstawili aktualnych wyników badań laboratoryjnych.

Sześcioro dzieci nie współpracowało podczas ostatniej wizyty, stąd niemożliwa była ocena niektórych parametrów, tj. liczby komórek w komorze przedniej, stopnia przymglenia cieczy wodnistej. Powyższe zależności określono zarówno dla pierwszej, jak i dla ostatniej wizyty kontrolnej (tabela 22).

Tabela 22. Określenie zależności pomiędzy aktywnością stanu zapalnego w narządzie wzroku, a nasileniem procesu zapalnego w przebiegu MIZS

Dziecko (n)	Oko (n)	Pierwsza wizyta kontrolna						Ostatnia wizyta kontrolna					
		Komórki w k.p.	Przymglenie c.w.	Liczba powikłań	OB	CRP	Skala*	Komórki w k.p.	Przymglenie c.w.	Liczba powikłań	OB	CRP	Skala*
1.	1	2	2	0	5	7,1	8	0	0	0	-	-	7
2.	2	0	4	5	8	0,3	8	0	3	5	11	0,3	8
	3	0	4	5	8	0,3	8	0	3	3	11	0,3	8
3.	4	0	3	3	9	4	6	0	1	2	6	2	6
	5	0	3	2	9	4	6	0	0	2	6	2	6
4.	6	3	2	2	11	6,2	7	0	0	2	8	0,4	7
5.	7	0	2	4	7	5,4	6	0	0	2	2	1,6	6
	8	0	2	3	7	5,4	6	0	0	3	2	1,6	6
6.	9	0	4	1	11	8	8	0	0	1	4	3	7
7.	10	2	2	0	12	1	8	0	0	0	7	1	8
8.	11	3	2	2	15	0	10	-	1	1	6	2,2	10
9.	12	0	0	3	6	4,2	7	0	0	1	9	0,9	7
	13	0	0	3	6	4,2	7	0	0	1	9	0,9	7
10.	14	0	1	1	1	1,04	8	-	-	0	7	0	8
11.	15	3	2	1	12	1	6	0	0	0	20	0	6
12.	16	3	3	2	15	2	6	0	2	3	-	-	8
	17	2	2	1	15	2	6	0	2	1	-	-	8
13.	18	2	3	2	5	0,4	7	0	1	2	9	2	7
	19	0	0	1	5	0,4	7	0	0	0	9	2	7
14.	20	2	1	0	7	6,6	7	0	0	0	2	1,3	6
15.	21	3	2	3	-	-	8	-	-	2	4	3,2	8
	22	0	2	3	-	-	8	-	-	2	4	3,2	8
16.	23	2	2	2	17	14	8	0	0	2	-	-	9
17.	24	0	1	1	112	94	6	-	-	1	-	-	6
18.	25	0	2	2	28	9,0	8	-	-	2	3	1,7	8
19.	26	2	2	2	-	-	9	-	-	1	8	2,1	7
20.	27	3	2	3	8	1,3	8	0	0	2	10	1,2	9
	28	3	2	3	8	1,3	8	0	0	2	10	1,2	9

\* - skala całkowitej oceny dobrego samopoczucia dziecka według rodzica.

### **5.5.1. Badanie zależności pomiędzy liczbą komórek zapalnych w cieczy wodnistej oraz stopniem jej przymglenia, a parametrami laboratoryjnymi aktywności choroby stawów (CRP, OB) podczas pierwszej i ostatniej wizyty u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej**

W wyniku analizy statystycznej nie stwierdzono istotnie statystycznej zależności pomiędzy liczbą komórek zapalnych w cieczy wodnistej, a wartością CRP w surowicy krwi podczas pierwszej wizyty ( $p=0,924$ ). Nie stwierdzono także korelacji pomiędzy stopniem przymglenia cieczy wodnistej, a wartością parametru CRP w surowicy krwi podczas pierwszej ( $p=0,975$ ) wizyty. Podczas ostatniej wizyty u wszystkich dzieci wartość CRP była w normie ( $N<5$ ), stąd niemożliwym było określenie zależności dla tego parametru.

Nie stwierdzono również istotnej statystycznie zależności pomiędzy liczbą komórek w cieczy wodnistej, a wartością wskaźnika OB w surowicy krwi podczas pierwszej wizyty ( $p=0,097$ ). W czasie ostatniej wizyty u wszystkich badanych dzieci nie stwierdzono komórek zapalnych w cieczy wodnistej, stąd nie określono zależności dla tego parametru.

Nie wykazano również istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stopniem przymglenia cieczy wodnistej, a wartością wskaźnika OB w surowicy krwi podczas pierwszej ( $p=0,137$ ) i ostatniej ( $p=0,081$ ) wizyty.

### **5.5.2. Określenie zależności pomiędzy liczbą komórek zapalnych w cieczy wodnistej oraz stopniem jej przymglenia, a całkowitą oceną dobrego samopoczucia dziecka według rodzica w grupie dzieci z zapaleniem błony naczyniowej**

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy liczbą komórek w cieczy wodnistej, a oceną dobrego samopoczucia dziecka według rodzica podczas pierwszej wizyty ( $p=0,124$ ). Natomiast podczas ostatniej wizyty nie stwierdzono komórek w cieczy wodnistej, stąd tej korelacji nie określono.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy stopniem przymglenia cieczy wodnistej, a oceną dobrego samopoczucia dziecka według rodzica podczas pierwszej wizyty ( $p=0,441$ ). Podczas ostatniej wizyty wykazano

istotną statystycznie zależność pomiędzy tymi parametrami ( $p=0,033$ ;  $R=0,457$ ). Wykazano, iż nasilenie przymglenia cieczy wodnistej koreluje z wyższą punktacją w skali oceny samopoczucia dziecka, czyli z obecnością mniejszych dolegliwości ze strony stawów u dziecka w ocenie rodzica.

### **5.5.3. Określenie zależności pomiędzy liczbą powikłań zapalenia błony naczyniowej, a całkowitą oceną dobrego samopoczucia dziecka według rodzica w grupie dzieci z zapaleniem błony naczyniowej**

Nie uzyskano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy liczbą powikłań, a oceną dobrego samopoczucia dziecka według rodzica zarówno dla pierwszej ( $p=0,535$ ), jak i dla ostatniej wizyty ( $p=0,179$ ).

## **5.6. Ocena wpływu leczenia MIZS na częstość występowania i zaawansowanie zmian w narządzie wzroku**

### **5.6.1. Wpływ leczenia biologicznego na częstość występowania zapalenia błony naczyniowej w całej badanej grupie**

W terapii MIZS leczenie biologiczne otrzymało 21 dzieci, co stanowi 34,5% dzieci w całej badanej grupie. Było to 1 dziecko z grupy 1 i 20 dzieci z grupy 2. U pozostałych 40 pacjentów, czyli 65,5% dzieci, leków biologicznych nie zastosowano.

Wśród chorych leczonych biologicznie (21 dzieci, 42 oczu) zapalenie błony naczyniowej stwierdzono u 7 badanych (11 oczu), wszyscy z grupy 2, co stanowi 33,3% dzieci otrzymujących leczenie biologiczne. U pozostałych 13 dzieci z grupy 2 oraz u jednego dziecka z grupy 1 leczonych biologicznie zmian w oczach (31 oczu) nie rozpoznano.

Spośród dzieci nie leczonych biologicznie (40 dzieci, 80 oczu) zapalenie błony naczyniowej zaobserwowano u 13 dzieci (17 oczach). Pięć z nich należało do grupy 1 (17,9%) oraz 8 do grupy 2 (66,7%). U pozostałych 27 dzieci (23 dzieci z grupy 1 oraz 4 dzieci z grupy 2) nie leczonych biologicznie zmian w narządzie wzroku (63 oczach) nie stwierdzono (tabela 23).

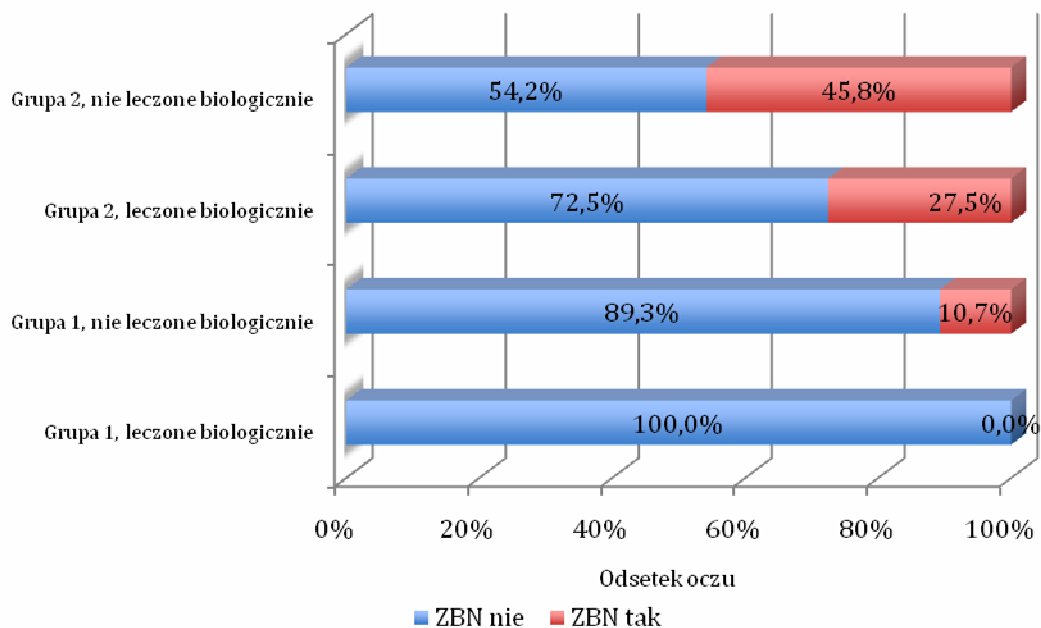
Tabela 23. Częstość zastosowania terapii biologicznej u dzieci z grupy 1 i 2

	Grupa 1 (n=29)		Grupa 2 (n=32)	
	Grupa 1a (n=24)	Grupa 1b (n=5)	Grupa 2a (n=17)	Grupa 2b (n=15)
Dzieci leczone biologicznie (n=21dzieci) (n=42 oczu)	1 (100%) (n=2 oczu)	0 (0%)	13 (65%) (n=29 oczu)	7 (35%) (n=11oczu)
Dzieci nie leczone biologicznie (n=40 dzieci) (n=80 oczu)	23 (82,1%) (n=50 oczu)	5 (17,9%) (n=6 oczu)	4 (33,3%) (n=13 oczu)	7 (66,7%) (n=11oczu)

Wśród dzieci leczonych biologicznie odsetek oczu z zapaleniem błony naczyniowej wynosi 27,5%. Wszystkie dzieci z zapaleniem błony naczyniowej leczone biologicznie należały do grupy 2.

Spośród dzieci nie otrzymujących leczenia biologicznego, zapalenie błony naczyniowej obserwowano w 10,7% oczudzieci z grupy 1 i w 45,8% oczudzieci z grupy 2 (ryc.2).

Wśród badanych, u których stosowano terapię lekami biologicznymi obserwowano mniejszy odsetek występowania zapalenia błony naczyniowej. Zależność ta jednak nie była istotna statystycznie ( $p=0,138$ ).



Ryc.2.Zależność pomiędzy występowaniem zapalenia błony naczyniowej oka, a terapią lekami biologicznymi w badanych grupach dzieci

### 5.6.2. Wpływ leków stosowanych w terapii MIZS na częstość występowania zapalenia błony naczyniowej w całej badanej grupie

Przeanalizowano leczenie MIZS u dzieci w całej badanej grupie. W leczeniu zastosowano: Cyklosporynę A (3 dzieci), Metotreksat (26 dzieci), równocześnie Cyklosporynę A oraz lek biologiczny (Etanercept) (5 dzieci), Metotreksat oraz lek biologiczny (Etanercept) (16 dzieci), wyłącznie steroidy ogólnie (3 dzieci). Wśród dzieci leczonych jednym z powyższych schematów, 7 nie otrzymywało steroidów ogólnie w całym okresie obserwacji. Ośmioro dzieci nie wymagało leczenia ogólnego z powodu remisji MIZS.

Dzieci otrzymujące lek biologiczny (Etanercept) jednocześnie były leczone Cyklosporyną A albo Metotreksatem oraz w większości przypadków doustnymi steroidami.

Dzieci otrzymujące jednocześnie Etanercept i Cyklosporynę A (5 dziewczynek) należały do grupy 2. Średni wiek w momencie rozpoznania MIZS wyniósł 2,1 +/- 1,1 lat. U jednej z dziewczynek stwierdzono postać wielostawową, a u pozostałych 4 postacią skąpostawową MIZS. Średni wiek w czasie włączenia do badania wyniósł

8,8 +/-1,8 lat. Zapalenie błony naczyniowej stwierdzono u 3 dziewczynek (5 oczu).

Dzieci otrzymujące równocześnie Etanercept i Metotreksat (14 dziewczynek i 2 chłopców) należały do obydwu grup (1 do grupy 1, 15 do grupy 2). Średni wiek w momencie rozpoznania MIZS wyniósł 4,2 +/-3,1 lat. U 10 dzieci stwierdzono postać wielostawową, a u pozostałych 6 postać skąpostawową MIZS. Średni wiek w czasie włączenia do badania wyniósł 9,1 +/-3,4 lat. Zapalenie błony naczyniowej stwierdzono u 4 dziewczynek (6 oczu).

Wśród dzieci nie zakwalifikowanych do leczenia biologicznego 3 otrzymało Cyklosporynę A i tyle samo doustne steroidy, 26 było leczonych Metotreksatem, natomiast 8 dzieci nie wymagało leczenia.

Troje dzieci leczonych Cyklosporyną A (1 dziewczynka i 2 chłopców) należało do obydwu grup (2 do grupy 1 oraz 1 do grupy 2). Średni wiek w momencie rozpoznania MIZS wyniósł 6,0 +/-3,4 lat. U wszystkich dzieci stwierdzono postać skąpostawową MIZS. Średni wiek w czasie włączenia do badania wyniósł 6,6 +/-3,0 lat. Zapalenie błony naczyniowej stwierdzono u wszystkich 3 badanych (5 oczu).

Wśród 26 dzieci leczonych Metotreksatem (17 dziewczynek i 9 chłopców) 15 należało do grupy 1, a 11 do grupy 2. Średni wiek w momencie rozpoznania MIZS wyniósł 7,4 +/- 5,0 lat. U 8 dzieci stwierdzono postać wielostawową, a u pozostałych 18 postać skąpostawową MIZS. Średni wiek w czasie włączenia do badania wyniósł 8,9 +/-5,1 lat. Zapalenie błony naczyniowej stwierdzono u 10 dzieci (12 oczu).

Troje dzieci otrzymywało wyłącznie ogólne steroidy w terapii MIZS (1 dziewczynka, 2 chłopców, wszystkie dzieci z grupy 1). Średni wiek w chwili rozpoznania MIZS wyniósł 11,0 +/- 7,8 lat. U dwojga dzieci stwierdzono postać skąpostawową, a u jednego postać wielostawową MIZS. Średni wiek w momencie włączenia do badania wyniósł 11,0 +/- 7,8 lat. Zapalenia błony naczyniowej nie stwierdzono u żadnego z badanych.

W całym okresie obserwacji 8 dzieci (3 dziewczynki i 5 chłopców) nie otrzymało ogólnego leczenia z powodu braku aktywności choroby stawów. Wszystkie nie leczone dzieci należały do grupy 1. Średni wiek w momencie rozpoznania MIZS wyniósł 8,7 +/- 5,3 lat. U siedmiorga dzieci stwierdzono postać skąpostawową, a u



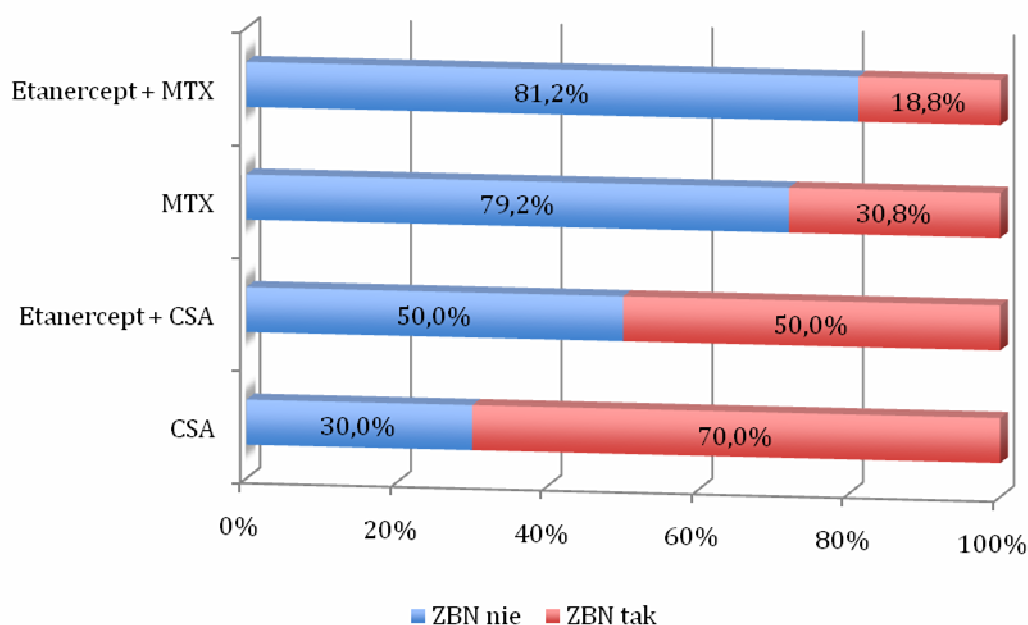
jednego postać wielostawową MIZS. Średni wiek w czasie włączenia do badania wyniósł 8,9 +/- 5,2 lat. U żadnego z tych dzieci nie zaobserwowano ZBN (tabela 24).

Tabela 24. Porównanie badanych dzieci i występowania ZBN zależnie od zastosowanego leczenia

Leczenie ogólne	Dzieci n	Płeć	Grupa	Wiek rozpoznania MIZS	Postać MIZS	Wiek pierwszej kontroli	ZBN OL	ZBN OP	Steroidy ogólnoustrojowo
Etanercept + CSA	1	k	2	1	wielostawowa	6	tak	tak	tak
	2	k	2	2	skapostawowa	9	nie	nie	tak
	3	k	2	2	skapostawowa	9	nie	nie	tak
	4	k	2	2	skapostawowa	11	tak	nie	tak
	5	k	2	4	skapostawowa	9	tak	tak	tak
Średnia (SD)	n=5			2,1 (1,1)		8,8 (1,8)			
CSA	1	m	2	4	skapostawowa	6	tak	tak	tak
	2	m	1	10	skapostawowa	10	nie	tak	tak
	3	k	1	4	skapostawowa	4	tak	tak	tak
Średnia (SD)	n=3			6,0 (3,4)		6,6 (3,0)			
Etanercept+ MTX	1	k	2	2	skapostawowa	7	tak	tak	tak
	2	k	2	5	wielostawowa	9	nie	nie	tak
	3	k	2	9	skapostawowa	17	nie	nie	nie
	4	k	2	1	wielostawowa	13	tak	nie	tak
	5	k	2	1	skapostawowa	6	nie	nie	tak
	6	k	1	6	wielostawowa	6	nie	nie	tak
	7	m	2	4	skapostawowa	7	nie	nie	tak
	8	k	2	8	skapostawowa	11	nie	nie	tak
	9	k	2	1	wielostawowa	8	nie	nie	tak
	10	m	2	3	wielostawowa	10	nie	nie	tak
	11	k	2	4	wielostawowa	6	nie	nie	tak
	12	k	2	4	skapostawowa	12	nie	nie	tak
	13	k	2	1	skapostawowa	9	tak	tak	nie
	14	k	2	1	skapostawowa	5	nie	nie	tak
	15	k	2	6	skapostawowa	8	nie	nie	nie
	16	k	2	11	skapostawowa	15	tak	nie	nie
Średnia (SD)	n=16			4,2 (3,1)		9,3 (3,5)			
MTX	1	m	1	16	skapostawowa	17	nie	nie	nie
	2	k	2	14	wielostawowa	16	tak	nie	tak
	3	m	2	5	skapostawowa	3	tak	tak	tak
	4	k	1	6	skapostawowa	6	tak	nie	tak
	5	m	2	5	skapostawowa	7	tak	nie	tak
	6	k	1	11	skapostawowa	11	tak	nie	tak
	7	k	2	5	skapostawowa	6	nie	tak	tak
	8	k	1	2	skapostawowa	2	nie	nie	tak
	9	m	1	10	skapostawowa	10	nie	nie	tak
	10	k	1	3	skapostawowa	4	nie	nie	nie
	11	k	2	6	wielostawowa	14	tak	tak	tak
	12	k	1	16	wielostawowa	17	nie	nie	tak
	13	m	1	14	skapostawowa	15	nie	nie	tak
	14	m	1	2	wielostawowa	2	nie	nie	tak
	15	k	1	2	skapostawowa	2	tak	nie	tak
	16	k	2	4	skapostawowa	9	nie	nie	tak
	17	m	1	10	skapostawowa	10	nie	nie	tak
	18	m	2	6	skapostawowa	10	nie	nie	tak
	19	k	1	2	skapostawowa	2	nie	nie	tak
	20	k	2	2	wielostawowa	8	nie	nie	tak
	21	k	1	9	wielostawowa	9	nie	nie	tak
	22	k	1	17	wielostawowa	17	nie	nie	tak
	23	k	2	9	wielostawowa	13	nie	nie	tak
	24	m	1	11	skapostawowa	11	nie	nie	tak
	25	k	2	1,5	skapostawowa	9	tak	nie	nie
	26	k	2	3	skapostawowa	3	tak	nie	tak
Średnia (SD)	n=26			7,4 (5,0)		8,9 (5,1)			
Tylko steroidy	1	m	1	2	skapostawowa	2	nie	nie	tak
	2	k	1	15	skapostawowa	15	nie	nie	tak
	3	n	1	16	wielostawowa	16	nie	nie	tak
Średnia (SD)	n=3			11,0 (7,8)		11,0 (7,8)			
Bez leczenia	1	m	1	6	wielostawowa	6	nie	nie	nie
	2	m	1	7	skapostawowa	7	nie	nie	nie
	3	m	1	10	skapostawowa	10	nie	nie	nie
	4	m	1	10	skapostawowa	10	nie	nie	nie
	5	m	1	2	skapostawowa	3	nie	nie	nie
	6	k	1	15	skapostawowa	15	nie	nie	nie
	7	k	1	17	skapostawowa	17	nie	nie	nie
	8	k	1	3	skapostawowa	3	nie	nie	nie
Średnia (SD)	n=8			8,7 (5,3)		8,9 (5,2)			

Następnie określono, czy rodzaj zastosowanych leków w terapii MIZS ma wpływ na częstość występowania ZBN w całej badanej grupie dzieci.

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy zastosowanym schematem leczenia MIZS, a występowaniem zapalenia błony naczyniowej w całej badanej grupie ( $p < 0,001$ ). Najmniejszą częstość występowania ZBN zaobserwowano w przypadku leczenia skojarzonego Etanerceptem i Metotreksatem (18,8% oczu) oraz leczenia samym Metotreksatem (30,8% oczu). Natomiast największą częstość ZBN wykazano w przypadku leczenia Cyklosporyną A (70% oczu) (ryc.3).



Ryc. 3. Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej u dzieci zależnie od rodzaju zastosowanej terapii MIZS

### 5.6.3. Wpływ leczenia biologicznego na narząd wzroku w całej badanej grupie

Oceniono wpływ leczenia biologicznego na wykładniki stanu zapalnego w narządzie wzroku, takie jak: liczba komórek zapalnych w cieczy wodnistej, stopień przymglenia cieczy wodnistej oraz na ostrość wzroku do dali u wszystkich badanych dzieci.

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie pod względem: liczby komórek zapalnych w cieczy wodnistej podczas pierwszej wizyty ( $p=0,562$ ), (podczas ostatniej wizyty u wszystkich dzieci nie stwierdzono komórek zapalnych); stopnia przymglenia cieczy wodnistej podczas pierwszej ( $p=0,662$ ), jak i ostatniej wizyty ( $p=0,462$ ), ostrości wzroku do dali podczas pierwszej ( $p=0,697$ ) i ostatniej ( $p=0,841$ ) wizyty.

### 5.6.4. Wpływ leczenia biologicznego na aktywność i zaawansowanie zmian w narządzie wzroku u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej

#### 5.6.4.1. Wpływ leczenia biologicznego na aktywność zapalenia błony naczyniowej

Spośród wszystkich badanych (61 dzieci) wyodrębniono 20 osobowagrupędziesięci ze zmianami w narządzie wzroku. Zapalenie błony naczyniowej rozpoznano u tych dzieci w 28 oczach. Siedmiorodzieci (11 oczu) było leczonych biologicznie, a 13 dzieci (17 oczu) nie otrzymało leczenia biologicznego (tabela 25).

Tabela 25. Liczba dzieci orazoczu z zapaleniem błony naczyniowej z uwzględnieniem obecności leczenia biologicznego

	Leczone biologicznie	Nie leczone biologicznie
Liczba dzieci z ZBN (n=20)	7	13
Liczba oczu z ZBN (n=28)	11	17

Porównano, czy leczenie biologiczne ma wpływ na parametry stanu zapalnego w narządzie wzroku, takie jak: liczba komórek w cieczy wodnistej, stopień przymglenia cieczy wodnistej oraz na ostrość wzroku w grupie dzieci z zapaleniem błony naczyniowej.

Wykazano, że liczba komórek zapalnych w cieczy wodnistej u dzieci leczonych biologicznie podczas pierwszej wizyty wyniosła średnio  $1,27(+)$   $\pm$   $0,45$ , a u dzieci nie leczonych biologicznie  $1,24(+)$   $\pm$   $0,5$ . Podczas ostatniej wizyty nie stwierdzono komórek zapalnych u żadnego z badanych zarówno w grupie leczonej, jak i nie leczonej biologicznie.

Zbadano, iż przymglenie cieczy wodnistej u dzieci leczonych biologicznie podczas pierwszej wizyty średnio wyniosło  $1,73(+)$   $\pm$   $0,6$ , a u dzieci nie leczonych biologicznie  $2,24(+)$   $\pm$   $0,96$ . Natomiast podczas ostatniej kontroli w grupie leczonej biologicznie nasilenie przymglenia określono średnio jako  $0,13(+)$   $\pm$   $0,0$ , a u dzieci nie leczonych  $0,86(+)$   $\pm$   $0,89$ .

U dzieci leczonych biologicznie podczas pierwszej kontroli uśredniona wartość ostrości wzroku do dali wyniosła  $0,72$   $\pm$   $0,31$ , a u dzieci nie leczonych biologicznie  $0,64$   $\pm$   $0,39$ . Podczas ostatniej kontroli u dzieci leczonych biologicznie średnia wartość ostrości wzroku do dali wyniosła  $0,76$   $\pm$   $0,35$ , a u dzieci nie otrzymujących leków biologicznych  $0,78$   $\pm$   $0,39$ . W sumie 6 dzieci odmówiło współpracy na różnych etapach badania, co uniemożliwiło ocenę niektórych parametrów (tabela 27).

Tabela 27. Porównanie aktywności zmian ostrości wzroku podczas pierwszej i ostatniej wizyty u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej leczonych i nie leczonych biologicznie

	oko (n)	Pierwsza wizyta			Ostatnia wizyta		
		Kom. w k.p.	Przymglenie c.w.	Vis	Kom. w k.p.	Przymglenie c.w.	Vis
Oczy dzieci leczonych biologicznie	1.	0	3+	0,02	0	1	0,01
	2.	0	3+	0,8	0	0	0,8
	3.	0	0	0,8	0	0	0,5
	4.	0	0	0,8	0	0	0,5
	5.	3+	2+	0,7	0	0	1,0
	6.	3+	2+	0,5	0	-	-
	7.	0	2+	0,9	0	-	-
	8.	2+	2+	1	0	0	1,0
	9.	0	1+	1,0	-	-	1,0
	10.	3+	2+	-	0	0	1,0
	11.	3+	2+	-	0	0	1,0
Średnia (SD)		1,27 (0,45)	1,73 (0,6)	0,72 (0,31)	0,0 (0)	0,13 (0)	0,76 (0,35)
Oczy dzieci nie leczonych biologicznie	1.	2+	2+	0,8	0	0	1,0
	2.	0	4+	0,1	0	3+	0,1
	3.	0	4+	0,1	0	3+	0,1
	4.	3+	2+	0,8	0	0	1,0
	5.	0	2+	0,02	0	0	0,1
	6.	0	2+	0,05	0	0	0,1
	7.	0	4+	0,7	0	0	1,0
	8.	2+	2+	1,0	0	0	1,0
	9.	3+	2+	0,8	-	1+	1,0
	10.	0	1+	0,5	-	-	1,0
	11.	3+	3+	-	0	2+	1,0
	12.	2+	2+	-	0	2+	0,9
	13.	2+	3+	1,0	0	1+	0,9
	14.	0	0	1,0	0	0	1,0
	15.	2+	1+	0,9	0	0	1,0
	16.	0	2+	1,0	-	-	1,0
	17.	2+	2+	0,8	-	-	1,0
Średnia (SD)		1,24 (0,5)	2,24 (0,96)	0,64 (0,38)	0,0 (0)	0,86 (0,89)	0,78 (0,39)

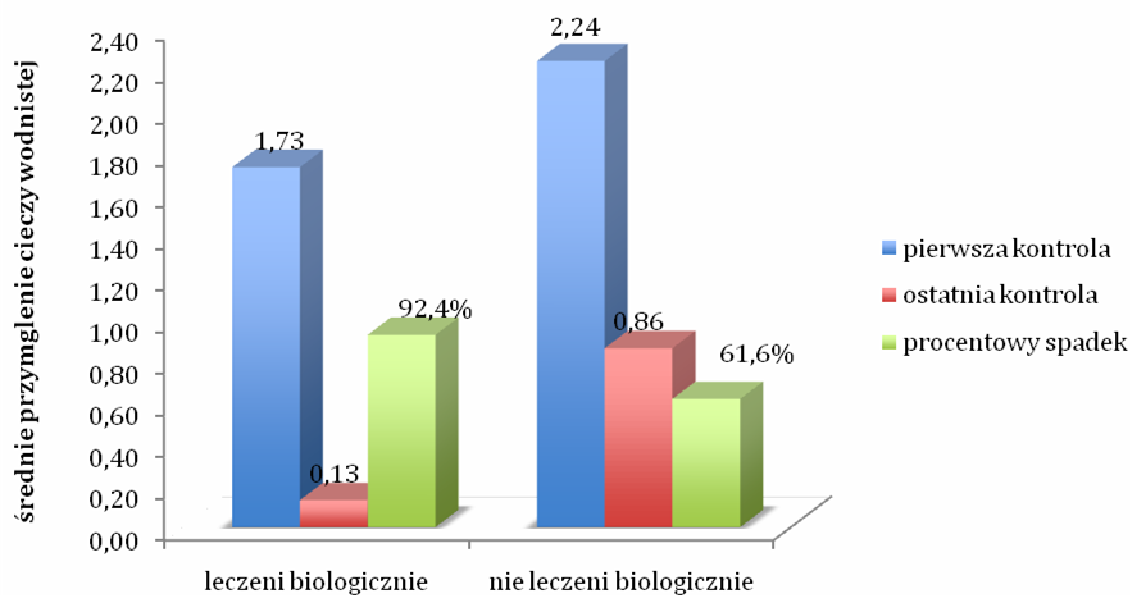
Analiza statystyczna grupy dzieci z zapaleniem błony naczyniowej, leczonych i nie leczonych biologicznie, wykazała brak istotnej różnicy pod względem liczby komórek zapalnych w cieczy wodnistej komory przedniej oka podczas pierwszej wizyty ( $p=0,864$ ). W czasie ostatniej wizyty nie stwierdzono komórek zapalnych w cieczy wodnistej u wszystkich dzieci, stąd takiej zależności nie określono.

W grupie dzieci leczonych biologicznie nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w liczbie komórek zapalnych w komorze przedniej oka pomiędzy pierwszą, a ostatnią kontrolą okulistyczną ( $p=0,068$ ).

W grupie dzieci nie leczonych biologicznie stwierdzono statystycznie istotną różnicę w liczbie komórek zapalnych w cieczy wodnistej pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą ( $p=0,0018$ ).

Oceniono również różnicę w stopniu przymglenia cieczy wodnistej komory przedniej pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą w grupie dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie. Wykazano istotny statystycznie spadek przymglenia cieczy wodnistej pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą w grupie dzieci zarówno leczonych ( $p=0,028$ ), jak i nie leczonych ( $p=0,020$ ) biologicznie.

Spadek stopnia przymglenia cieczy wodnistej w grupie dzieci leczonych biologicznie wyniósł 92,4%, natomiast w grupie dzieci nie otrzymujących leczenia biologicznego - 61,6% (ryc.4).



Ryc. 4. Przymglenie cieczy wodnistej podczas pierwszej i ostatniej wizyty kontrolnej u dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie

Zbadano, czy występują różnice w ostrości wzroku pomiędzy grupą dzieci z zapaleniem błony naczyniowej leczonych i nie leczonych biologicznie podczas pierwszej i ostatniej wizyty okulistycznej.

Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w ostrości wzroku pomiędzy grupą leczoną i nie leczoną biologicznie, zarówno podczas pierwszej ( $p=0,786$ ), jak i ostatniej kontroli ( $p=0,686$ ).

W grupie dzieci leczonych biologicznie ostrość wzroku nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą ( $p=0,465$ ).

W grupie dzieci nie leczonych biologicznie ostrość wzroku uległa istotnej statystycznie poprawie w ostatnim badaniu w porównaniu z badaniem pierwszym ( $p=0,014$ ).



#### **5.6.4.2. Wpływ leczenia biologicznego na zaawansowanie zmian w narządzie wzroku**

U dzieci z zapaleniem błony naczyniowej w zależności od obecności w terapii leczenia biologicznego oceniono i porównano liczbę powikłań ocznych.

Wśród dzieci leczonych biologicznie podczas pierwszej wizyty w przebadanych oczach stwierdzono: keratopatię taśmowatą w 8, zrosty tylne w 8, zaćmę w 5, nadciśnienie oczne w 2 oraz obrzęk płamki w 2. Natomiast podczas ostatniej wizyty wykazano: keratopatię taśmowatą w 9, zaćmę w 4, zrosty tylne w 2, nadciśnienie oczne w 2.

W grupie dzieci nie leczonych biologicznie podczas pierwszej kontroli w przebadanych oczach rozpoznano: zrosty tylne w 10, zaćmę w 8, keratopatię taśmowatą w 6, nadciśnienie oczne w 3, jaskrę w 2. Natomiast podczas ostatniej kontroli stwierdzono: keratopatię taśmowatą w 8, zrosty tylne w 7, zaćmę w 5, nadciśnienie oczne w 3 oraz jaskrę w 2.

Powikłania oczne przedstawiono w tabeli 28.

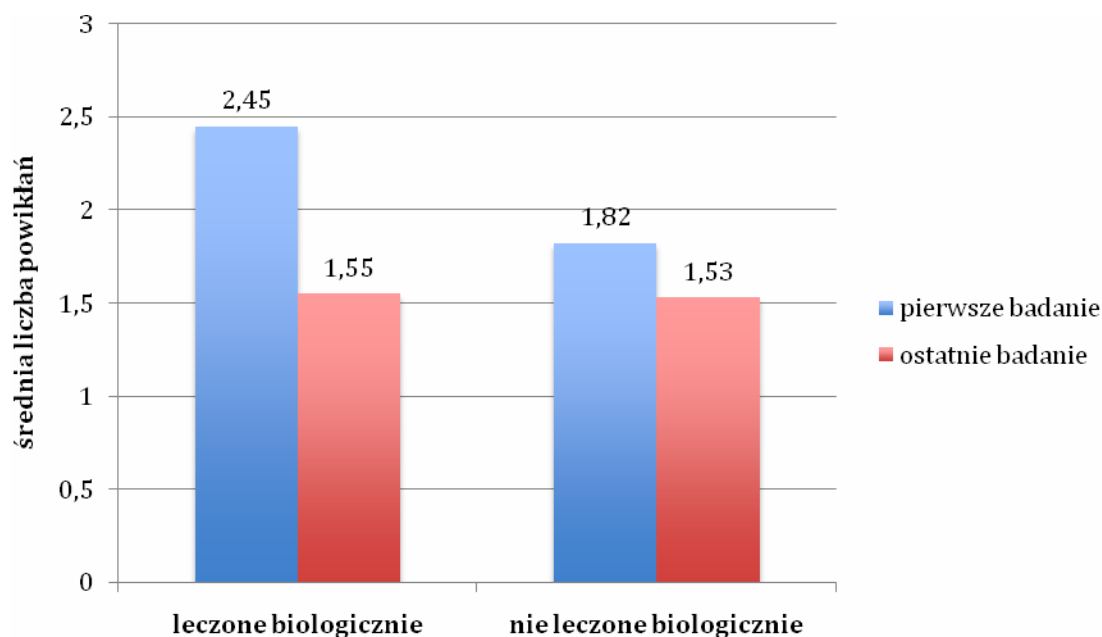
Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą powikłań ocznych stwierdzonych podczas pierwszej wizyty u dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie ( $p=0,105$ ). Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą powikłań ocznych stwierdzonych podczas ostatniej wizyty u dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie ( $p=0,736$ ).

Oceniono również, czy występują istotne statystycznie różnice w liczbie powikłań ocznych stwierdzonych między pierwszym, a ostatnim badaniem okulistycznym u dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie.

Średnia liczba powikłań ocznych przypadających na 1 oko wśród dzieci leczonych biologicznie (11 oczu) podczas pierwszej kontroli okulistycznej wyniosła 2,45, a podczas ostatniej wizyty 1,55. Natomiast w grupie dzieci nie leczonych biologicznie (17 oczu) średnia liczba powikłań ocznych podczas pierwszej kontroli wyniosła 1,82, a podczas ostatniej wizyty 1,53.

Różnice w średniej liczbie powikłań pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą w grupie

dzieci leczonych i nie leczonych lekami biologicznymi przedstawiono na rycinie 5.



Ryc. 5. Porównanie średniej liczby powikłań ocznych stwierdzonych podczas pierwszej i ostatniej kontroli u dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie

W grupie dzieci leczonych biologicznie stwierdzono istotne różnice w liczbie powikłań pomiędzy pierwszym, a ostatnim badaniem okulistycznym ( $p=0,008$ ). Liczba powikłań w ostatnim badaniu była istotnie mniejsza, niż w badaniu pierwszym. Natomiast w grupie dzieci nie leczonych biologicznie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie powikłań pomiędzy pierwszym, a ostatnim badaniem okulistycznym ( $p=0,176$ ). Oznacza to, że u dzieci nie leczonych biologicznie liczba powikłań stwierdzonych w pierwszym i ostatnim badaniu była podobna.

Tabela 28. Porównanie liczby powikłań ocznych stwierdzonych podczas pierwszej i ostatniej kontroli w grupie dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie

	oko (n)	Powikłania przy pierwszej kontroli						Powikłania przy ostatniej kontroli					
		jaskra	keratopatia taśmowata	obrzęk płamki	nadciśnienie oczne	zaćma	zrosty tylne	jaskra	keratopatia taśmowata	obrzęk płamki	nadciśnienie oczne	zaćma	zrosty tylne
Oczy dzieci leczonych biologicznie	1.	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-*	+
	2.	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
	3.	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	4.	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	5.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	6.	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
	7.	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
	8.	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
	9.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
	10.	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
	11.	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
SUMA		0	8	2	2	5	8	0	9	0	2	4	2
Oczy dzieci nie leczonych biologicznie	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2.	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	3.	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-*	-
	4.	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+
	5.	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-*	+
	6.	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-*	+
	7.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	8.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9.	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	10.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	11.	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+
	12.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	13.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
	14.	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	15.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16.	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
	17.	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
SUMA		2	6	0	3	8	10	2	8	0	3	5	7

\* - stan po operacji zaćmy

### **5.6.5. Wpływ leków zastosowanych w terapii MIZS na aktywność i zaawansowanie zmian w narządzie wzroku dzieci z zapaleniem błony naczyniowej**

Przeanalizowano rodzaj zastosowanej terapii MIZS i oceniono zaawansowanie zmian w narządzie wzroku u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej.

Wśród dzieci z ZBN leczonych jednocześnie Etanerceptem i Cyklosporyną A (3 dziewczynki, 5 oczu) średni wiek w momencie rozpoznania ZBN wyniósł 5,6 +/-2,5 lat. Wszystkie dziewczynki należały do grupy 2. Zaobserwowano średnio 2,0 +/-0,58 nawrotów aktywności procesu zapalnego w ciągu 1 roku. Okres obserwacji wynosił średnio 20,4 +/-10,6 mies. Wykazano, iż stopień przymglenia cieczy wodnistej zmienił się z średnio 2,4(+) +/-0,55 podczas pierwszej wizyty, na 0,2(+) +/-0,0 w czasie ostatniej wizyty. Natomiast liczba powikłań ocznych zmieniła się z średnio 2,6 +/-0,55 podczas pierwszej wizyty na średnio 2,0 +/-0,0 w czasie ostatniej wizyty.

Spośród dzieci z ZBN leczonych jednocześnie Etanerceptem i Metotreksatem (4 dziewczynki, 6 oczu) średni wiek w momencie rozpoznania ZBN wyniósł 6,3+/- 5,1 lat. Wszystkie dziewczynki należały do grupy 2. Zaobserwowano średnio 1,0 +/-0,58 nawrotów aktywności procesu zapalnego w ciągu 1 roku. Okres obserwacji wyniósł średnio 12,0 +/-0,0 mies. Wykazano, iż stopień przymglenia cieczy wodnistej w czasie pierwszej kontroli wynosił średnio 1,17(+)+/-0,5. Podczas ostatniej wizyty nie stwierdzono przymglenia cieczy wodnistej w oku u żadnego z badanych dzieci. Natomiast liczba powikłań ocznych zmieniła się z średnio 2,33 +/-1,03 podczas pierwszej wizyty na średnio 1,17+/-0,55 w czasie ostatniej wizyty.

Wśród dzieci z ZBN nie leczonych biologicznie, Cyklosporynę A otrzymało 3 dzieci (1 dziewczynka i 2 chłopców, 5 oczu). Dwojedzieci należało do grupy 1, a jedno do grupy 2. Średni wiek w momencie rozpoznania ZBN wyniósł 6,0 +/-2,4lat. Zaobserwowano średnio 2,4 +/-0,55 nawrotów aktywności procesu zapalnego w ciągu 1 roku. Okres obserwacji wyniósł średnio 25,0 +/-10,17 mies. Wykazano, iż stopień przymglenia cieczy wodnistej zmienił się z średnio 3,0(+) +/-1,0 podczas pierwszej wizyty, na 2,0(+) +/-0,58 w czasie ostatniej wizyty. Natomiast liczba

powikłań ocznych zmieniła się z średnio 3,0 +/-1,87 podczas pierwszej wizyty na średnio 2,8 +/-1,48 w czasie ostatniej wizyty.

Wśród 10 dzieci z ZBN leczonych Metotreksatem (8 dziewczynek i 2 chłopców, 12 oczu) średni wiek w momencie rozpoznania ZBN wyniósł 6,5 +/-4,4 lat. Troje dzieci należało do grupy 1, a siedmioro do grupy 2. Zaobserwowano średnio 1,67 +/- 0,78 nawrotów aktywności procesu zapalnego w ciągu roku. Okres obserwacji wyniósł średnio 22,0 +/-8,54 mies. Wykazano, iż stopień przymglenia cieczy wodnistej zmienił się z średnio 1,92(+)+/-0,83 podczas pierwszej wizyty, na 0,22(+) +/-0,0 w czasie ostatniej wizyty. Natomiast liczba powikłań ocznych zmieniła się z średnio 1,45+/-1,07 podczas pierwszej wizyty na średnio 1,0 +/-0,76 w czasie ostatniej wizyty (tabela 29).

Oceniono statystycznie, czy istnieje zależność pomiędzy stopniem przymglenia cieczy wodnistej komory przedniej oka, a liczbą powikłań ocznych podczas pierwszej i ostatniej kontroli u wszystkich dzieci z zapaleniem błony naczyniowej. Wśród analizowanych powikłań ocznych wyłączono oczy z zaćmą leczone operacyjnie. Wykazano dodatnią zależność dla wizyty pierwszej, jednakże nie była ona istotna statystycznie ( $p=0,067$ ) oraz istotną również dodatnią zależność dla wizyty ostatniej ( $p=0,005$ ;  $R=0,58$ ).

Tabela 29. Porównanie zaawansowania zmian w oczach u dzieci z ZBN zależnie od zastosowanego leczenia MIZS

Rodzaj leczenia (dzieci)	Oko (n)	Wiek rozp. ZBN	p	r	Czas obs. (mies.)	Liczba nawrotów	Białko w komórce przedniej		Liczba powikłań ocznych	
							1 wizyta	ostatnia wizyta	1 wizyta	ostatnia wizyta
Etanercept + CSA (n=3)	1	4	k	2	32	3	3+	1+	3	2
	2	4	k	2	32	2	3+	0	2	2
	3	10	k	2	12	3	2+	0	2	2
	4	5	k	2	13	0	2+	0	3	2
	5	5	k	2	13	2	2+	0	3	2
Średnia (SD) / n	n=5	5,6 (2,5)			20,4 (10,6)	2,0 (0,58)	2,4+ (0,55)	0,2 +(0)	2,6 (0,55)	2,0 (0)
CSA (n=3)	1	6	m	2	22	3	4+	3+	5	5
	2	6	m	2	22	2	4+	3+	5	3
	3	10	m	1	43	2	2+	0	2	2
	4	4	k	1	19	2	3+	2+	2	3
	5	4	k	1	19	3	2+	2+	1	1
Średnia (SD) / n	n=5	6,0 (2,4)			25,0 (10,17)	2,4 (0,55)	3,0 (1,0)	2,0 (0,58)	3,0 (1,87)	2,8 (1,48)
Etanercept + MTX (n=4)	1	3	k	2	12	0	0	0	3	1
	2	3	k	2	12	0	0	0	3	1
	3	13	k	2	12	2	2+	0	1	0
	4	3	k	2	12	2	2+	-	3	2
	5	3	k	2	12	2	2+	-	3	2
	6	13	k	2	12	1	1+	-	1	1
Średnia (SD) / n	n=6	6,3 (5,1)			12,0 (0,0)	1,0 (0,58)	1,17 (0,5)	0,0 (0,0)	2,33 (1,03)	1,17 (0,55)
MTX (n=10)	1	16	k	2	28	1	2+	0	0	0
	2	3	m	2	15	2	2+	0	4	2
	3	3	m	2	15	1	2+	0	3	3
	4	6	k	1	31	2	4+	0	1	1
	5	11	k	1	22	3	2+	1+	0	1
	6	4	k	2	15	1	1+	-	1	0
	7	10	k	2	19	2	3+	2+	2	3
	8	10	k	2	19	3	2+	2+	1	1
	9	2	k	1	26	2	3+	1+	2	2
	10	3	k	2	26	1	0	0	1	0
	11	7	m	2	21	2	2+	0	0	0
	12	3	k	2	40	3	1+	0	0	0
Średnia (SD) / n	n=12	6,5 (4,4)			22,0 (8,54)	1,67 (0,78)	1,92+ (0,83)	0,22+ (0,0)	1,45 (1,07)	1,06 (0,75)

Określono, czy rodzaj zastosowanego leczenia choroby podstawowej ma wpływ na liczbę nawrotów aktywności procesu zapalnego w narządzie wzroku w ciągu 1 roku obserwacji i wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy tymi parametrami ( $p=0,029$ ).

Najmniejszą liczbę nawrotów stwierdzono w przypadku leczenia samym Metotreksatem (średnio  $1,67 \pm 0,78$ ) oraz leczenia skojarzonego Etanerceptem i Metotreksatem (średnio  $1,0 \pm 0,58$ ). Porównania szczegółowe testem U Manna-Whitney'a nie wykazały istotnych statystycznie różnic w liczbie nawrotów w narządzie wzroku pomiędzy dziećmi leczonymi Metotreksatem, a Etanerceptem z Metotreksatem ( $p=0,309$ ).

Stwierdzono istotnie większą liczbę nawrotów procesu zapalnego w przypadku leczenia dzieci Cyklosporyną A niż Metotreksatem ( $p=0,018$ ), a także w przypadku leczenia dzieci Cyklosporyną A niż Etanerceptem z Metotreksatem ( $p=0,012$ ).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie nawrotów w narządzie wzroku pomiędzy leczeniem skojarzonym Etanerceptem z Cyklosporyną A, a Etanerceptem z Metotreksatem ( $p=0,137$ ).

Analizując różnice w liczbie powikłań zapalenia błony naczyniowej między pierwszą, a ostatnią kontrolą stwierdzono istotnie mniejszą ich liczbę podczas ostatniej kontroli w przypadku leczenia skojarzonego Etanerceptem i Metotreksatem ( $p=0,043$ ). Zmniejszenie liczby powikłań wykazano również dla pozostałych schematów leczenia, jednakże nie były one istotne statystycznie.

## 6. Dyskusja

### Wstęp

Zapalenie błony naczyniowej to choroba oczu, która prowadzić może do wystąpienia ciężkich powikłań i nieodwracalnej utraty widzenia. Dzieci stanowią 2,2% do 13,8% pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej(50). Choroba ta występuje 10 krotnie rzadziej u dzieci niż u dorosłych, jednakże przebieg zapalenia u dzieci jest częściej przewlekły oraz ciężki, co skutkuje większym ryzykiem wystąpienia powikłań i trwałej niskiej ostrości wzroku(51). Dodatkowo diagnozowanie i monitorowanie dzieci z zapaleniem błony naczyniowej stanowi wyjątkowo trudne wyzwanie. Wiążą się z tym problemy z przeprowadzeniem szczegółowego wywiadu i badania okulistycznego, wczesnym rozpoznaniem choroby oraz niestosowaniem się pacjentów do zaleceń. Trudności wynikają także z ograniczonych możliwości terapeutycznych zarówno farmakologicznych, jak i chirurgicznych, rozwoju powikłań długotrwałej steroidoterapii, ryzyka niedowidzenia oraz trwałej niepełnosprawności(22,50,51). Dzieci z zapaleniem błony naczyniowej reprezentują heterogenną grupę pacjentów ze względu na szerokie spektrum etiologii, objawów i sposobów leczenia. Dziewczynki chorują częściej niż chłopcy, co związane jest z przewagą dziewczynek wśród pacjentów z MIZS. W większości przypadków przebieg zapalenia u dzieci jest przewlekły i zmiany występują obustronnie (22). Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej stwierdza się w 30-44,6% przypadków(52) i według niektórych autorów jest to najczęstsza lokalizacja zmian (50,53). Na pierwszym miejscu wśród zarówno nieinfekcyjnych, jak i układowych przyczyn zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej znajduje się MIZS, które jest również najczęstszą chorobą ogólnoustrojową współistniejącą z zapaleniem błony naczyniowej. Idiopatyczne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej spotyka się równie często jak zmiany w przebiegu MIZS(34). Te dwie jednostki wymagają szczególnego różnicowania, zwłaszcza, że w 10% przypadków zajęcie narządu wzroku jest pierwszą manifestacją uogólnionej choroby reumatycznej(34).

Zapalenie części pośredniej błony naczyniowej u dzieci stwierdza się z częstością od 1,8% do 41,7% (54). Zdecydowana większość to zmiany idiopatyczne,



nazywane zapaleniem części płaskiej ciała rzęskowego (pars planitis). Związek zmian zapalnych w obrębie części pośredniej z chorobami układowymi u dzieci jest bardzo rzadki, jednakże sugeruje się, że obecność HLA-DR2 oraz HLA-DR15 u chorych świadczy o immunogenetycznej predyspozycji do wystąpienia m.in. stwardnienia rozsianego (54).

U wszystkich dzieci z zapaleniem błony naczyniowej tylnyodcinek zajęty jest z częstością 40%-50%(52). Na pierwszym miejscu wśród przyczyn wyróżnia się toksoplazmozę, nieco rzadziej toksokarozę(22).

Najrzadziej, bo w 5-10% przypadków występuje zapalenie wszystkich części błony naczyniowej (52) o etiologii zarówno infekcyjnej, jak i nieinfekcyjnej. Warto pamiętać, że zapalenie wszystkich części błony naczyniowej, jak i każdej z osobna może maskować choroby będące zagrożeniem nie tylko dla widzenia (choroba Coats'a, ciało obce wewnątrzgałkowe) ale przede wszystkim dla zdrowia i życia dziecka, tj. m.in. siatkówczak, ostra białaczka oraz chłoniak (22).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, określane również jako młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów oraz młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów jest heterogenną grupą artropatii o nieznannej etiologii rozpoczynającą się przed 16 rokiem życia, gdzie zapalenie jednego lub wielu stawów utrzymuje się co najmniej 6 tygodni. Warunkiem rozpoznania jest wykluczenie wszystkich innych przyczyn zapalenia stawów u dzieci, spośród których MIZS jest najczęściej występującą układową artropatią. Typ skąpostawowy MIZS jest przeważającym przewlekłym zapaleniem stawów u dzieci w Europie i Ameryce Północnej. Rozpoznawany jest szczególnie u dziewczynek w wieku poniżej 4 roku życia na podstawie zapalenia 4 lub mniejszej liczby stawów. Dominującym pozastawowym objawem jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, które najczęściej występuje w ciągu pierwszych 4 lat trwania choroby stawów (55). Czynnikiem ryzyka predysponującymi do wystąpienia zmian w narządzie wzroku są: płeć żeńska, typ skąpostawowy MIZS, obecność ANA w surowicy krwi w mianie  $\geq 320$  (56), wczesny wiek zachorowania na MIZS (<7 r.ż.), obecność alleli HLA-A19, B22 i DR9. Z drugiej strony wykazano, że wielostawowy przebieg choroby, kiedy początek spełniał kryteria skąpostawowego, nie stanowi czynnika ryzyka zmian w narządzie wzroku, a obecność allelu HLA-DR1 ma

znaczenie ochronne (57).

Początek procesu zapalnego w oku jest bezobjawowy, przebieg przewlekły z okresowymi zaostrzeniami, stąd też w czasie pierwszego, rutynowego badania okulistycznego zdarza się, iż stwierdza się obecność powikłań, takich jak: zrosty tylne i przednie, zaćma, keratopatia taśmowata, nadciśnienie oczne, jaskra wtórna, hipotonia, torbielowaty obrzęk płamki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, błona nasiatkówkowa, niedowidzenie, a nawet ślepotą. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu MIZS ma najczęściej charakter nieziarninujący. Aktywność procesu zapalnego określa się za pomocą subiektywnej oceny liczby komórek zapalnych w cieczy wodnistej oraz przymglenia cieczy wodnistej komory przedniej. Obecność komórek w komorze przedniej określana jako >0,5+, stanowi wskazanie do natychmiastowego włączenia leczenia przeciwzapalnego silnymi steroidami w kroplach (43). Jednoczesne stwierdzenie obecności objawów stanowiących zagrożenie utratą widzenia, takich jak: niska ostrość wzroku podczas pierwszego badania okulistycznego, zaćma, obrzęk płamki, hipotonia, jaskra oraz gęste męty zapalne w ciele szklistym jest wskazaniem do intensyfikacji terapii poprzez dodatkowe zastosowanie steroidów ogólnie (43). Brak poprawy w ciągu 3 miesięcy lub krócej (jeśli przebieg jest ciężki) w odpowiedzi na leczenie steroidami, sugeruje konieczność rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego. Lekiem z tej grupy, obecnie rekomendowanym, jest Metotreksat, którego skuteczność przeciwzapalną, dobrą tolerancję i bezpieczeństwo stosowania (również poprzez zmniejszenie dawek steroidów stosowanych ogólnie) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej u dzieci potwierdzono w wielu badaniach (58,59,60). Wykazano, że Cyklosporyna A, jako lek immunosupresyjny stosowany w monoterapii, wykazuje małą skuteczność w ograniczeniu stanu zapalnego w narządzie wzroku, natomiast może być skuteczna w kombinacji z innymi lekami immunosupresyjnymi (61,62). Według obecnie obowiązujących wytycznych kolejnym etapem leczenia, w przypadku braku skuteczności terapii immunosupresyjnej, jest dołączenie do schematu leku biologicznego (43). W Polsce jedynym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu MIZS u małych dzieci jest Etanercept. Jego pełna skuteczność w leczeniu zmian w narządzie wzroku jest kontrowersyjna z uwagi na opisywane nowe przypadki zapalenia błony naczyniowej po rozpoczęciu terapii tym lekiem (44,63). Udokumentowano również pojawienie się innych form zapalenia

błony naczyniowej oraz zaburzeń ogólnych w trakcie leczenia dzieci Etanerceptem (64,65,66).

Obecnie uważa się, że wczesne rozpoznanie zmian w narządzie wzroku i szybko włączone agresywne leczenie immunosupresyjne zapobiega wystąpieniu groźnych powikłań ocznych i utracie widzenia(29). Niestety zdarza się, że dzieci ze stwierdzonym MIZS nie są poddawane profilaktycznym badaniom okulistycznym, albo trafiają do okulisty zbyt późno. Najczęstszą przyczyną niskiej ostrości wzroku stwierdzonej podczas pierwszego rutynowego badania okulistycznego jest zaćma i keratopatia taśmowata(29). Leczenie tych najczęstszych powikłań ocznych jest wyłącznie operacyjne. Chelatyżacja rogówki z powodu keratopatii taśmowatej z reguły nie przynosi długotrwałych efektów. Wymagane jest niejednokrotnie powtarzanie zabiegu z powodu nawrotu zmian rogówkowych w wyniku toczącego się przewlekłe procesu zapalnego(55).W przypadku operacji zaćmy powodzenietakiego leczenia jest uzależnione od właściwej, rygorystycznej profilaktyki przeciwzapalnej w okresie okołoperacyjnym, właściwej metody chirurgicznej oraz systematycznej kontroli okulistycznej i ścisłej współpracy wielospecjalistycznej.

Z uwagi na bezobjawowy, podstępny przebieg zapalenia błony naczyniowej oraz ciężkość grożących utratą widzenia powikłań ocznych wskazana jest profilaktyczna, systematyczna kontrola okulistyczna u dzieci z MIZS zapoczątkowana już w momencie rozpoznania choroby stawów (31).Diagnostyka i leczenie dzieci z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu MIZS powinno być wspólnie planowane i monitorowane przez okulistę oraz reumatologa dziecięcego. Okulista jest odpowiedzialny za ordynowanie leków miejscowych i w razie potrzeby zalecanie dalszej ogólnej terapii przeciwzapalnej oraz leczenie możliwych powikłań. Jeśli zaistnieje potrzeba włączenia leku immunosupresyjnego wówczas podanie leku i monitorowanie leczenia powinno być prowadzone przez doświadczonego reumatologa dziecięcego przy jednoczesnym monitorowaniu stanu narządu wzroku przez okulistę(43).

W prezentowanej pracy przedstawiono wyniki przeprowadzonej diagnostyki i obserwacji61 osobowej grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z rozpoznanym MIZS.

Wcześniej przeprowadzone badanie okulistyczne z oceną przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej u dzieci z rozpoznaniem MIZS pozwalało porę zdiagnozować i rozpocząć leczenie zapalenia błony naczyniowej oraz pierwszych powikłań, aby uniknąć powstania zmian trwale pogarszających ostrość wzroku.

W omawianej pracy oceniono w jakim czasie od rozpoznania MIZS dzieci trafiały do okulisty celem badania narządu wzroku. Na podstawie przeprowadzonego wywiadu z rodzicami i po przeanalizowaniu posiadanej dokumentacji medycznej ustalono, iż wiek dzieci w chwili rozpoznania postaci skąpostawowej MIZS, szczególnie predysponującej do wystąpienia zmian w oczach, wyniósł średnio 6,2 lat, natomiast pierwsze badanie okulistyczne przeprowadzono u tych dzieci w wieku średnio 7,7 lat. Jeszcze większy przedział czasowy stwierdzono w grupie pacjentów z postacią wielostawową. W tym przypadku MIZS rozpoznano średnio w wieku 6,8 lat, a pierwsza wizyta okulistyczna odbyła się u tych dzieci w wieku średnio 10,3 lat.

Wykazano, że dzieci z rozpoznaniem MIZS trafiają do okulisty po raz pierwszy zbyt późno oraz nie są poddawane systematycznej kontroli. Może być to spowodowane brakiem przepływu informacji pomiędzy leczącym dziecko pediatrą, a rodzicami na temat objawów, skutków choroby lub też bagatelizowaniem problemu przez rodziców i nieprzestrzeganiem zaleceń. Na podstawie rozmów z opiekunami dzieci ustalono, iż zarówno pierwsze, jak i drugie uzasadnienie było przyczyną braku odpowiednio wcześniej przeprowadzonych kontroli okulistycznych.

Autorzy kilku prac zwrócili uwagę na ten sam problem. Pomimo, że rekomenduje się, aby profilaktyczne badanie okulistyczne zostało przeprowadzone tak szybko, jak to tylko możliwe, uwagę zwraca zbyt długi czas (kilka miesięcy, a nawet lat) (67) między rozpoznaniem choroby stawów, a pierwszym badaniem okulistycznym (24). Tę obserwację wydaje się potwierdzać fakt, że większość skierowań na profilaktyczne badanie okulistyczne wydają dopiero reumatolodzy dziecięcy, do których pacjenci z MIZS trafiają i tak z dużym opóźnieniem (68,69). Sugeruje to pomijanie problemu przez lekarzy pierwszego kontaktu, a co się z tym wiąże, nieprzestrzeganie obowiązujących rekomendacji dotyczących zasad badania okulistycznego u dzieci z MIZS. Obecnie wiążące w tej kwestii są wytyczne ustalone przez Sekcję Okulistyczną oraz Sekcję Reumatologiczną Amerykańskiej Akademii Pediatrii w 2006 roku, zgodnie z którymi pierwsze badanie okulistyczne

powinno odbyć się w chwili rozpoznania choroby podstawowej, a następnie kontynuowane według szczegółowo określonej częstości. Autorzy powyższych rekomendacji uzasadniają konieczność bardzo wczesnego pierwszego badania okulistycznego oraz dalszych systematycznych kontroli faktem, iż początek zmian zapalnych w oku u małych dzieci jest podstępny i bezobjawowy oraz trudny do uchwycenia przez rodziców i pediatrów ze względu na brak zgłaszanych skarg, czy trudnością ze sformułowaniem, czy określeniem swoich dolegliwości przez małe dzieci (31).

Według autorów obowiązujących rekomendacji z 2006 roku, istotne z punktu widzenia wysokości ryzyka wystąpienia ZBN są następujące parametry: obecność ANA w surowicy krwi, wiek w chwili rozpoznania MIZS ( $\leq 6$  lat) oraz czas trwania choroby stawów (do 4-7 lat od postawienia diagnozy), niezależnie, czy stwierdza się postać skąpostawową, czy wielostawową MIZS. Na podstawie powyższych danych oceniany zostaje stopień ryzyka wystąpienia zmian w narządzie wzroku jako: wysoki, średni lub niski, co sugeruje określoną częstość kontroli okulistycznych, odpowiednio co 3 miesiące, jeśli ryzyko jest wysokie, następnie co 6 miesięcy, jeśli średnie oraz 12 miesięcy, gdy niskie (tabela 8) (31).

Rok później, czyli w 2007 roku, od wprowadzenia powyższych rekomendacji ukazała się praca autorstwa A. Heiligenhaus'a i wsp., w której autorzy zwracają uwagę, iż dotychczasowe rekomendacje nawiązują do klasyfikacji zapaleń stawów u dzieci zaproponowanej przez ACR i nie istnieją wytyczne przewidziane dla obecnie obowiązującego podziału choroby według ILAR. Na podstawie przeprowadzonego badania na grupie 3271 pacjentów z MIZS sklasyfikowanych według kryteriów zaproponowanych przez ILAR, zarekomendowano wykonywanie badań okulistycznych najczęściej, bo co 3 miesiące, u dzieci z postacią skąpostawową, wielostawową z RF-ujemnym, z łuszczycowym zapaleniem stawów i z zapaleniem stawów niesklasyfikowanym. Dodatkowo przy spełnieniu poniższych kryteriów: obecność ANA w surowicy krwi, wiek  $\leq 6$  lat w momencie rozpoznania MIZS oraz gdy choroba stawów trwa  $\leq 4$  lata od czasu postawienia diagnozy. W pozostałych przypadkach zaproponowano przedziały 6 i 12 miesięczne, uznając, że występuje u nich mniejsze ryzyko pojawienia się zmian w narządzie wzroku (70).

Sauremann i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie 1047 osobowej grupy

dzieci z MIZS celem określenia czynników ryzyka wystąpienia ZBN. Wykazali, że tylko dziewczynki miały zależne od wieku i obecności ANA w surowicy krwi, podwyższone ryzyko wystąpienia ZBN oraz że u dzieci, które zachorowały na MIZS we wczesnym okresie życia, wysokie ryzyko wystąpienia zmian w narządzie wzroku utrzymuje się przez długi czas. Jednocześnie zasugerowali konieczność szczególnie częstych badań przesiewowych, co 3 miesiące przez kolejne 7 lat od postawienia diagnozy MIZS, w przypadku dziewczynek z obecnością ANA w surowicy krwi, u których MIZS rozpoznano przed 7 rokiem życia, niezależnie od postaci choroby stawów oraz u dzieci obu płci, kiedy MIZS rozpoznano przed 5 rokiem życia(23).

W czasie trwania badania obserwowano okresowe trudności albo, zdecydowanie rzadziej, całkowity brak współpracy ze strony pacjentów. Problem ten występował tylko w grupie najmłodszych dzieci w wieku od 2 do 3 lat, szczególnie podczas badania ostrości wzroku oraz oceny liczby komórek i białka w cieczy wodnistej komory przedniej za pomocą lampy szczelinowej. Warto zaznaczyć, że wg Saurenmann'a i wsp. istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ZBN u dziewczynek z obecnością ANA jest właśnie wiek od 1 do 2 lat w czasie rozpoznania MIZS, wówczas częstość występowania ZBN wynosi aż 47%(23). Stąd też szczególnie te najmłodsze dzieci z rozpoznaniem MIZS kierowane do okulisty powinny być poddane skrupulatnej ocenie. Nie ulega jednak wątpliwości, że dużym ograniczeniem dokładnego badania może okazać się tutaj brak współpracy ze strony małego dziecka, bowiem ocena obecności oraz aktywności stanu zapalnego w narządzie wzroku jest czasochłonna i wymaga w pewnym stopniu zaangażowania pacjenta. W prezentowanej pracy kilkoro dzieci nie współpracowało w czasie badania, co dla badającego wiązało się z brakiem możliwości subiektywnej oceny stopnia przymglenia i liczby komórek zapalnych w cieczy wodnistej.

Obecnie złotym standardem na świecie w ocenie cieczy wodnistej komory przedniej oka jest badanie za pomocą flarymetru. Dzięki temu urządzeniu pomiar jest obiektywny i szybki. Szczególnie jest to cenne u dzieci, ponieważ często nie współpracują w trakcie przedłużonego badania za pomocą lampy szczelinowej (71).

W omawianej pracy konieczność oceny stopnia przymglenia cieczy wodnistej była

niezwykle ważna, bowiem obserwacje kliniczne sugerują, że przymglenie nie jest wyłącznie objawem uszkodzenia bariery krwi-ciecz wodnista. Przymglenie jest objawem świadczącym o ciężkości choroby, a białko w cieczy wodnistej być może odgrywa rolę w patogenezie choroby. Poziom przymglenia we wczesnym okresie choroby wydaje się być bardzo silnym czynnikiem prognostycznym w przebiegu zapalenia błony naczyniowej u dzieci (71).

W niniejszej pracy wykazano 1-3 letni odstęp czasu pomiędzy rozpoznaniem MIZS, a pierwszym badaniem okulistycznym. Tak długi okres wydaje się być przyczyną wysokiej częstości powikłań stwierdzonych podczas pierwszej wizyty w porównaniu z wynikami przedstawionymi w innych pracach (89,2% oczu, 85% dzieci vs 67% oczu, 79% dzieci)(29,34).

W prezentowanej pracy zbadano, czy istnieje zależność pomiędzy aktywnością stanu zapalnego w narządzie wzroku, a wykładnikami aktywności choroby stawów. Aktywność zapalenia błony naczyniowej określano na podstawie liczby komórek oraz przymglenia cieczy wodnistej komory przedniej, natomiast do weryfikacji aktywności choroby stawów posłużono się parametrami laboratoryjnymi tj. OB i CRP oraz analogową skalą całkowitej oceny dobrego samopoczucia dziecka według rodzica. Po dokonaniu analizy statystycznej wykazano, że u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej, które w ocenie rodziców mają gorsze samopoczucie z powodu zmian stawowych, aktywność zmian w narządzie wzroku jest mniejsza, bowiem przymglenie cieczy wodnistej jest mniej nasilone. Poza tym nie stwierdzono istnienia innych zależności. Sugeruje to, iż zmiany w narządzie wzroku i w stawach mogą przebiegać niezależnie. Podobne wnioski uzyskali Rosenberg i wsp., twierdząc, iż choć aktywność choroby stawów i zmian zapalnych w oku czasami toczy się równolegle, jednak są to procesy od siebie niezależne(72). Do analogicznych wniosków doszli Grassi A. i wsp. wskazując, że zapalenie błony naczyniowej i stawów postępują różnymi torami. Jednocześnie zaobserwowali, że pierwszy epizod zapalenia błony naczyniowej częściej występował w czasie aktywnego zapalenia stawów. Sugeruje to, że należy szczególnie dokładnie monitorować stan narządu wzroku u pacjentów w tym właśnie okresie. Z drugiej strony, u 2/3 z przebadanych pacjentów, nawroty zapalenia błony naczyniowej obserwowano w czasie braku aktywności choroby stawów. Stąd wniosek, że u pacjentów z rozpoznaniem już zapalenia błony naczyniowej, ocena oczu powinna

być przeprowadzana szczególnie w czasie remisji zmian stawowych (57).

Autorzy przytoczonej publikacji nie znaleźli zależności pomiędzy aktywnością zapalenia błony naczyniowej, a wartością OB. Brak korelacji powyższych parametrów stwierdzono również w niniejszej pracy.

Pomimo, że wartość OB wzrastała w czasie aktywnej choroby stawów i w tym czasie częściej obserwowano pierwsze epizody zapalenia błony naczyniowej, to w przypadku nawrotów procesu zapalnego w oczach i remisji zmian stawowych wartość OB wracała do normy (57). Świadczy to, iż OB może być wskaźnikiem aktywnej choroby stawów, ale nie nawrotu zapalenia błony naczyniowej.

Zapalenie błony naczyniowej stwierdzono u 20 dzieci z 61 osobowej grupy, co stanowi 32,8% dzieci z MIZS. Jest to dość duży odsetek w porównaniu z danymi zawartymi w literaturze, gdzie częstość tę określa się od 9,3% do 38%(55,73)Badania przeprowadzone na bardzo dużych grupach dzieci z MIZS wskazują, iż zmiany w narządzie wzroku obserwuje się rzadziej, niż w prezentowanej pracy tj. w 12%-13,1% (23,26,70).

Wg Cassidy'ego J. i wsp. wśród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia zmian w oczach wymienia się postać skąpostawową MIZS(31). W niniejszej pracy, wśród wszystkich dzieci z ZBN, tę predysponującą postać choroby potwierdzono u 80%, co w przybliżonych odsetkach wykazali również inni autorzy (33,70). Natomiast w grupie dzieci chorujących na postać skąpostawową MIZS dłużej niż 1 rok zmiany w oczach rozpoznano u połowy z nich. Może to potwierdzać znaczenie typu choroby w ocenie ryzyka wystąpienia zmian w oczach i w przypadku rozpoznania postaci skąpostawowej konieczne jest jak najszybsze skierowanie dziecka do okulisty. Zdaniem Saurenmanna i wsp. określony typ MIZS, z wykluczeniem postaci układowej oraz wielostawowej z RF(+), gdzie zmiany w oczach pojawiają się niezwykle rzadko, nie wpływa na ryzyko wystąpienia ZBN u dzieci ANA(+). Jednocześnie wykazali, że ryzyko to istotnie koreluje z wiekiem zachorowania na MIZS i obecnością ANA w surowicy krwi u dziewczynek, ale nie u chłopców, u których nie stwierdzono żadnej korelacji biorąc pod uwagę wiek zachorowania na MIZS oraz obecność ANA. Jedynie u dziewczynek wykazano, zależne od wieku zachorowania na MIZS oraz obecności ANA, istotnie zwiększone



ryzyko wystąpienia zmian w oczach. W niniejszej pracy wykazano istotną zależność pomiędzy wiekiem zachorowania na MIZS, a pojawieniem się ZBN. U dzieci młodszych w chwili rozpoznania MIZS zmiany w oczach występowały istotnie częściej, niż w przypadku dzieci w starszym wieku. W prezentowanej pracy dzieci, które zachorowały na MIZS w 1-2 roku życia i rozwinęły zmiany w oczach to wyłącznie dziewczynki, co potwierdza wyniki uzyskane przez Saurenmanna i wsp.

Wiek zachorowania na MIZS  $\leq 6$  lat został uznany jako jeden z czynników określających ryzyko pojawienia się zmian w oczach w przebiegu MIZS (31). W prezentowanej pracy wśród dzieci z ZBN aż 80% stanowiły te, które zachorowały na MIZS w wieku  $\leq 6$  lat. Wydaje się, iż ma to związek ze zdecydowaną przewagą (81%) w tej grupie dzieci z postacią skąpostawową, u których MIZS najczęściej rozpoznaje się w wieku od 1 do 5 lat (74).

Wiek dzieci w momencie rozpoznania zapalenia błony naczyniowej w badanej grupie przedstawia się podobnie jak w wynikach przedstawionych przez Heiligenhaus'a i wsp. (średnio 6,8 lat vs 5,2 lat) oraz Sabri'ego i wsp. (śr. 6,8 lat vs śr. 6,3 lat). Wg Cassidy i wsp. czas trwania MIZS  $\leq 4$  lata jest czynnikiem, który ze względu na zwiększone ryzyko pojawienia się zmian w narządzie wzroku nakazuje zwiększyć częstość kontroli okulistycznych. W prezentowanej pracy uzyskano również podobne dane jak Heiligenhaus i wsp., z których wynika, że zdecydowana większość dzieci z MIZS rozwinęła ZBN w ciągu 2 lat (79% vs 77%) oraz 4 lat (89% vs 90%) od rozpoznania choroby stawów. Pojawienie się zapalenia błony naczyniowej przed rozpoznaniem MIZS stwierdzono rzadziej (tylko u 1 dziecka), niż Heiligenhaus i wsp. (5% vs 10%). Może to wynikać z dłuższego, nawet kilkuletniego, odstępu czasu pomiędzy pojawieniem się zmian w oczach, a rozpoznaniem choroby podstawowej albo też może to sugerować istnienie trudności diagnostycznych w kierunku określenia przyczyny ZBN. Takie trudności mogą częściowo wynikać z subklinicznego przebiegu choroby stawów u dzieci z ZBN, który nie spełnia kryteriów zaproponowanych przez ILAR(34) lub też zaniechania szczegółowej diagnostyki.

Znaczenie ANA w surowicy krwi jako czynnika zwiększonego ryzyka wystąpienia zmian w oczach w przebiegu MIZS zostało potwierdzone przez wielu autorów(28,31,33,70). W prezentowanej pracy wśród dzieci, u których MIZS trwało

krócej niż 1 rok i również w tym czasie rozwinęło się u nich zapalenie błony naczyniowej, dodatnie ANA w surowicy krwi wykazano u wszystkich dziewczynek. Potwierdza to obserwacje Saurenmann'a i wsp., którzy wykazali, że tylko dziewczynki posiadają zależny od ANA czynnik ryzyka wystąpienia zmian w oczach. Wykazali również, że dzieci, które zachorowały na MIZS we wczesnym wieku i posiadały we krwi dodatnie ANA rozwijały ZBN po dłuższym czasie, niż dzieci z ujemnymi ANA(23). W niniejszej pracy 2 dzieci (20%) z obecnymi ANA, które zachorowały na MIZS w wieku 1 i 2 lat, rozwinęło ZBN po odpowiednio 12 i 8 latach, natomiast wśród dzieci z ujemnymi ANA zmiany w oczach wystąpiły w ciągu 4 lat od momentu rozpoznania MIZS. Wg Manzotti i wsp. u dzieci z ZBN w przebiegu postaci skapostawowej MIZS dodatnie ANA stwierdza się jednocześnie z wystąpieniem zmian w oczach w 88% przypadków. Natomiast w przebiegu idiopatycznego zapalenia błony naczyniowej u 50% dzieci ANA pojawiają się w czasie trwania choroby oczu. U części z tych dzieci (2/6) po różnie długim czasie mogą ujawnić się zmiany zapalne w stawach(75). Wówczas ZBN jest pierwszą manifestacją MIZS.

Celem leczenia dzieci z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu MIZS jest zwalczanie procesu zapalnego i zapobieganie grożącym utratą widzenia powikłaniom przy możliwym do zaakceptowania ryzyku działań niepożądanych (76). Według obowiązujących wytycznych terapią pierwszego rzutu w aktywnym zapaleniu błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS są silnie działające steroidy w kroplach, jednakże tylko około 40% pacjentów odpowiada na tego typu leczenie (12). Dzieci, u których terapia miejscowa nie przynosi spodziewanych efektów wymagają intensyfikacji leczenia za pomocą steroidoterapii ogólnej, obarczonej dużym ryzykiem powikłań, zarówno miejscowych, jak i ogólnych. Stąd też w wielu przypadkach wczesne włączenie leku immunosupresyjnego wydaje się być uzasadnione. Nieskuteczność takiej terapii lub pojawienie się działań niepożądanych stanowią wskazanie do zastosowania lekubiologicznego(12,77).

Warto tym miejscu zaznaczyć, że leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów leży w gestii reumatologów dziecięcych. Wystąpienie zmian w narządzie wzroku wymaga natomiast zaordynowania leków miejscowych przez konsultującego okulistę. Obecność zapalenia błony naczyniowej, jako najczęstszego objawu pozastawowego choroby podstawowej, powinno skłaniać leczącego pediatrę

domodyfikacji dotychczasowej terapii, o ile stwierdzi się jej nieskuteczność, pomimo remisji zmian stawowych.

W przedstawionej pracy oceniono wpływ terapii MIZS na częstość występowania, przebieg i zaawansowanie zmian w narządzie wzroku. Decyzja odnośnie zastosowanej u dzieci terapii należała do pediatry. Wyniki konsultacji okulistycznej, zalecenia miejscowe i ewentualne sugestie odnośnie modyfikacji terapii ogólnej przekazywano pisemnie reumatologom za pośrednictwem opiekunów dziecka i zawrotnie oczekiwano na informację na temat ewentualnej modyfikacji leczenia, dawki leków, czy wyników badań ogólnych. Terapia MIZS u badanych dzieci składała się najczęściej z kombinacji kilku leków jednocześnie.

Analiza udostępnionych schematów leczenia choroby podstawowej w badanej grupie dzieci umożliwiła ocenę wpływu tych leków na narząd wzroku.

Wstępnie określono, że zastosowany schemat leczenia MIZS istotnie wpływał na częstość występowania zapalenia błony naczyniowej u dzieci. Zbadań wynika, że dzieci leczone kombinacją dwóch leków: Metotreksatu i Etanerceptu najrzadziej (18,8% oczu) prezentowały zmiany w narządzie wzroku. Korzystne działanie wykazano także w przypadku terapii samym Metotreksatem (30,8% oczu). Natomiast leczeniu dzieci Cyklosporyną A towarzyszyło istotnie częstsze występowanie zmian w narządzie wzroku (70% oczu).

Wykazano istotną zależność pomiędzy leczeniem ogólnym MIZS, a liczbą nawrotów aktywności procesu zapalnego w narządzie wzroku. Stwierdzono, że istotnie najmniej nawrotów aktywności procesu zapalnego błony naczyniowej w ciągu 1 roku wystąpił w przypadku leczenia dzieci Metotreksatem oraz Etanerceptem z Metotreksatem. Natomiast porównując liczbę nawrotów stwierdzoną u chorych leczonych samym Metotreksatem oraz Etanerceptem z Metotreksatemnie stwierdzono istotnych różnic.

Podobne wyniki przedstawili Foster C.S. i wsp., z których wynika, że Etanerceptzastosowany łącznie z Metotreksatem nie wykazał istotnej skuteczności nad placebo z Metotreksatem w zapobieganiu nawrotom zapalenia błony

naczyniowej(78). Natomiast Smith J.A. i wsp. oceniając bezpieczeństwo i skuteczność Etanerceptu, nie wykazali istotnej różnicy w nasileniu procesu zapalnego w obrębie części przedniej błony naczyniowej oka pomiędzy pacjentami leczonymi Etanerceptem, a otrzymującymi placebo (79).

Schmeling H. i wsp. oceniając wpływ Etanerceptu na leczenie zapalenia błony naczyniowej, zaobserwowali u chorych zarówno nawroty aktywnego procesu, jak i pierwsze epizody zapalenia. Poza tym zasugerowali, że leczenie Etanerceptem nie miało wpływu na częstość występowania i nasilenie zapalenia błony naczyniowej. Autorzy wysunęli wniosek, że pacjenci z nawrotami procesu zapalnego w wywiadzie, pomimo rozpoczęcia terapii Etanerceptem, nadal pozostają w grupie wysokiego ryzyka nawracających zaostrzeń procesu zapalnego (80).

Saurenmann i wsp. zaobserwowali, że włączenie leku biologicznego pozwala zakończyć współistniejącą terapię lekiem immunosupresyjnym u 6 na 18 pacjentów. Jednakże u 3 z nich Etanercept, podawany w monoterapii, nie kontrolował skutecznie zapalenia błony naczyniowej (81). Te dane są zgodne z wynikami opublikowanymi przez Foster i wsp., gdzie wykazano brak skuteczności Etanerceptu w utrzymaniu remisji wywołanej za pomocą Metotreksatu (78).

Do niedawna Cyklosporyna A uważana była za lek skuteczny i zalecany w leczeniu zapalenia błony naczyniowej u dzieci z MIZS. Opublikowane wytyczne dotyczące leczenia zmian w narządzie wzroku jasno wskazują, iż ze względu na potwierdzony brak skuteczności Cyklosporyna A nie powinna być stosowana jako lek pierwszego rzutu oraz w monoterapii w tej grupie pacjentów (43). W omawianej pracy oceniono wpływ Cyklosporyny A na narząd wzroku. Wykazano, że leczeniu dzieci Cyklosporyną A towarzyszyło istotnie częstsze występowanie zmian w narządzie wzroku (70% oczu) oraz istotnie większa częstość nawrotów zapalenia błony naczyniowej w porównaniu z innymi schematami leczenia, tj. Metotreksatem oraz kombinacją Metotreksatu z Etanerceptem. Grupa dzieci leczonych Cyklosporyną A była najmniej liczna (3 dzieci, 5 oczu z ZBN). Wszystkie dzieci otrzymały lek wyłącznie z powodu zapalenia błony naczyniowej, pomimo tego obserwowano u nich średnio aż 2,4 nawroty w ciągu 1 roku. Tappeiner C. i wsp. w swojej pracy zwrócili uwagę, iż Cyklosporyna A jest często zalecanym lekiem immunosupresyjnym w leczeniu zapalenia błony naczyniowej u dzieci z MIZS,

pomimo opublikowanych badań jedynie na mało licznych grupach pacjentów. Autorzy wykazali, na 82 osobowej grupie, że monoterapia Cyklosporyną A nie jest skuteczna w leczeniu zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS. Jednocześnie przedstawili, że w przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii np. Metotreksatem albo Azatiopryną, dodanie Cyklosporyny A poprawia wyniki leczenia (43,61). Poza wykazaną skutecznością Cyklosporyny A w skojarzeniu z innymi lekami, dużą jej zaletą jest możliwość ograniczenia dawek steroidów lub innych leków immunosupresyjnych zastosowanych równocześnie. Dzięki temu terapia wydaje się być mniej toksyczna, na co w swojej pracy zwrócili uwagę Lee S.H. i wsp. (62).

W badanej grupie nie odnotowano ani jednego dziecka leczonego jednocześnie Cyklosporyną A i Metotreksatem. Natomiast dużą część badanej grupy stanowiły dzieci leczone Metotreksatem, zarówno w monoterapii, jak i w kombinacji ze steroidami. Wśród dzieci leczonych Metotreksatem częstość zapalenia błony naczyniowej była mniejsza, niż w przypadku leczenia Cyklosporyną A. Zaobserwowano również istotnie mniej nawrotów zapalenia błony naczyniowej w ciągu 1 roku u dzieci leczonych Metotreksatem, niż Cyklosporyną A.

Przeprowadzona analiza pozwala przypuszczać, że w omawianej grupie leczenie dzieci Metotreksatem z powodu MIZS miało najkorzystniejszy wpływ na zmiany w narządzie wzroku.

Pozytywny skutek leczenia zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS tym lekiem wykazano już w licznych publikacjach (59,60,82). Ayuso V.K. i wsp. wykazali, że u dzieci, które były leczone Metotreksatem, nawroty aktywnego procesu występują w ciągu 1 roku od momentu zakończenia terapii. Ocenili, że okres wolny od nawrotów istotnie uległ wydłużeniu, kiedy leczenie trwało dłużej niż 3 lata i /lub wiek w momencie zakończenia terapii wynosił powyżej 8 lat oraz gdy zapalenie było nieaktywne przez czas dłuższy niż 2 lata zanim odstawiono lek (76). Metotreksat jest obecnie lekiem immunosupresyjnym pierwszego wyboru w zapaleniu błony naczyniowej u dzieci z MIZS (43,77), zalecanym w przypadku braku odpowiedzi na konwencjonalne leczenie steroidami. Wykazano, że jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym (83).

Obecnie w Polsce leki biologiczne są zarejestrowane m.in. w terapii MIZS, natomiast przypuszczalnie nadal nie istnieją wskazania do rozpoczęcia takiego leczenia w chorobach oczu. U wszystkich dzieci z badanej grupy Etanercept został wprowadzony do terapii jedynie ze względu na aktywny proces zapalny w stawach, przy nieskuteczności terapii immunosupresyjnej. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia biologicznego otrzymywali nadal jednocześnie lek immunosupresyjny (Metotreksat albo Cyklosporynę A) oraz w większości przypadków okresowo steroidy.

Analiza, jakiej dokonano, mająca na celu określenie wpływu leczenia biologicznego na narząd wzroku wykazała, że w grupie dzieci leczonych biologicznie z powodu zmian stawowych częstość zapalenia błony naczyniowej była mniejsza, niż w grupie dzieci nie leczonych, jednakże zależność ta nie była istotna statystycznie.

Jak wykazano w piśmiennictwie, w przebiegu MIZS, zapalenie stawów i zmiany w narządzie wzroku toczą się niezależnie od siebie. Podobnie odmienna jest odpowiedź ze strony stawów i narządu wzroku na leczenie Etanerceptem(84). Wykazano, że lek skutecznie ogranicza proces zapalny w stawach, jest stosunkowo bezpieczny i dobrze tolerowany(85). Natomiast efektywność Etanerceptu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej okazała się mniejsza porównaniu z innymi lekami biologicznymi (Adalimumabem i Infliximabem). Ponadto w trakcie terapii Etanerceptem odnotowano pojawienie się nowych przypadków zapalenia błony naczyniowej i nawrotów aktywnego procesu, stąd obecnie nie jest on rekomendowany w leczeniu zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS (43).

W omawianej pracy dwoje dzieci (2/21) rozwinęło zmiany w narządzie wzroku (3 oczu), po 6 mies. i 18 mies. od rozpoczęcia terapii Etanerceptem (po odpowiednio 12 i 8 latach trwania MIZS), przy bardzo dobrej odpowiedzi na ten lek ze strony stawów. U jednego z nich spowodowało to zmianę leku na inny z grupy inhibitorów TNF-alfa (Adalimumab) pod koniec okresu obserwacji.

Kakkassery i wsp. opisali 3 pacjentki, u których zapalenie błony naczyniowej wystąpiło po 3 mies., 6 mies. oraz 24 mies. od rozpoczęcia terapii Etanerceptem, po odpowiednio 9, 30 i 7 latach trwania MIZS. Zmiana leku na Infliximab u 2 chorych spowodowała ustąpienie zmian remisję (63).Autorzy sugerują, że rolę

TNF-alfa w cieczy wodnistej oka jest utrzymanie odmienności immunologicznej komory przedniej(86). Natomiast wzrost stężenia, jak i wszelkie zaburzenia równowagi stężeń TNF-alfa, mogą mieć znaczenie w indukcji autoimmunologicznego zapalenia błony naczyniowej, w tym także pod wpływem leczenia. Ze względu na budowę cząsteczki, mechanizm blokowania TNF-alfa przez Etanercept jest odmienny, niż pozostałych leków biologicznych. Sądzi się, że u części predysponowanych osób (co ma również związek z polimorfizmem cytokin lub receptorów) w trakcie terapii Etanerceptem może wystąpić zapalenie błony naczyniowej, które skutecznie można leczyć za pomocą inhibitorów TNF-alfa o innej budowie i nieco odmiennym mechanizmie działania (Adalimumab, Infliximab)(63).

W prezentowanej pracy zaawansowanie zmian w narządzie wzroku oceniono na podstawie ostrości wzroku oraz powikłań przewlekłego procesu zapalnego u dzieci w różnie długim okresie obserwacji.

U dzieci z zapaleniem błony naczyniowej leczonych biologicznie ostrość wzroku oceniona podczas pierwszej i ostatniej wizyty nie zmieniła się znamienne, pomimo istotnego spadku liczby powikłań ocznych ze średnio 2,45 na 1,55 przypadających na 1 oko. Istotnemu spadkowi liczby powikłań ocznych w tej grupie towarzyszył znamieny spadek stopnia przymglenia cieczy wodnistej pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą.

W grupie dzieci nie otrzymujących leku biologicznego ostrość wzroku uległa istotnej poprawie. W tej grupie dzieci również odnotowano spadek liczby powikłań ocznych pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą ze średnio 1,82 na 1,53, jednakże nie był on istotny statystycznie. Spadek stopnia przymglenia cieczy wodnistej pomiędzy pierwszą a ostatnią wizytą okazał się, również i w tej grupie, istotny statystycznie, aczkolwiek odsetkowo wyraźnie mniejszy, niż w grupie dzieci leczonych biologicznie (61,6% vs 92,4%).

Spadek liczby oczu ze zrostami tylnymi oraz wzrost liczby oczu z keratopatią taśmowatą w obu grupach dzieci wydaje się nie mieć znaczącego wpływu na ostrość wzroku ze względu na zachowaną przezierność ośrodków optycznych w centralnej osi widzenia. Poza tym wśród dzieci nie leczonych biologicznie średnia liczba powikłań zarówno podczas pierwszej, jak i ostatniej wizyty była mniejsza niż

u dzieci leczonych, jednak istotności statystycznej nie stwierdzono. Mniej powikłań, jak i lepsza ostateczna ostrość wzroku wśród dzieci nie leczonych biologicznie może wynikać z niejednorodności grupy, bowiem u 5 z nich (38%), MIZS stwierdzono w czasie krótszym niż 1 rok od momentu włączenia do badania, czyli dzieci te chorowały krócej, niż dzieci z grupy leczonej biologicznie. Jednocześnie zapalenie błony naczyniowej tych dzieci rozpoznano i leczono wcześniej, niż w grupie leczonej biologicznie, co skutkowało mniejszą liczbą powikłań ocznych i lepszą końcową ostrością wzroku.

Wśród dzieci leczonych biologicznie, gdzie wszystkie chorowały na MIZS ponad 1 rok oraz zapalenie błony naczyniowej trwało u nich dłużej, nie odnotowano istotnej poprawy ostrości wzroku. Wykazano natomiast istotne zmniejszenie się liczby powikłań ocznych pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą wśród dzieci otrzymujących lek biologiczny.

Wykazano istotną różnicę w liczbie powikłań między pierwszą, a ostatnią kontrolą u dzieci leczonych biologicznie. Po szczegółowej ocenie schematów leczenia stwierdzono, że znacząco w tej grupie przeważają dzieci jednocześnie otrzymujące Metotreksat.

Metotreksat jest lekiem, którego skuteczność w leczeniu zapalenia błony naczyniowej została potwierdzona, natomiast efektywność Etanerceptu określono jako małą i zastosowany w kombinacji nie poprawia wyników leczenia Metotretksatem. Porównanie skutków leczenia dwóch niejednorodnych grup dzieci, leczonych i nie leczonych biologicznie, gdzie zarówno jedna, jak i druga grupa otrzymywała jednocześnie Metotreksat, wydaje się mieć niewielką wartość w ocenie wpływu leczenia biologicznego na narząd wzroku.

W omawianej pracy wykazano, że istnieje istotna dodatnia zależność pomiędzy stopniem przymglania cieczy wodnistej komory przedniej, a liczbą powikłań ocznych u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej. Wg Holland'a stwierdzenie wysokiego stężenia białka w cieczy wodnistej komory przedniej (w ocenie flarymetrycznej) podczas pierwszej wizyty jest niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu zapalenia błony naczyniowej, z wystąpieniem powikłań grożących utratą widzenia i z bardzo niską końcową ostrością wzroku



(71).Przymglenie cieczy wodnistej i powikłania zapalenia błony naczyniowej są niezależne od liczby komórek zapalnych w cieczy wodnistej oraz od późno zastosowanego leczenia. Nasilenie przymglenia cieczy wodnistej na samym początku choroby ma większy wpływ na jej przebieg i ciężkość, niż zmiany stopnia przymglenia w ciągu jej trwania, czy wysokość liczby komórek zapalnych albo przewlekła obecność komórek zapalnych w komorze przedniej. Przypuszcza się, że wysokie stężenie białka w cieczy wodnistej odgrywa istotną rolę w jej patogenezie, zatem wczesne stwierdzenie tego objawu za pomocą obiektywnej metody flarymetrycznej pozwala rozpoznać początek zapalenia błony naczyniowej(71). Yu i wsp. wykazali, że jedynie wczesna, agresywna terapia immunomodulująca może wpłynąć na przebieg choroby i zapobiec utracie widzenia (87).

Holland wykazał, że wprowadzenie terapii immunomodulującej (leki immunosupresyjne, leki biologiczne) koreluje z dużymi fluktuacjami stężenia białka w przebiegu choroby. Zasugerował również, że terapia koreluje z pogorszeniem ostrości wzroku w przebiegu choroby (71). Podobnie Edelsten i wsp. zbadali, że leczenie układowe było niezależnym czynnikiem ryzyka pogorszenia widzenia u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej, tłumacząc to faktem, że pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby byli częściej leczeni (88). Również Sabri i wsp. uznali, że większa częstość powikłań ocznych wśród pacjentów stosujących Metotreksat wynikała z ciężkości przebiegu choroby (26).

Przeprowadzone analizy oraz przytoczone piśmiennictwo wskazują na to, że trudno jest ocenić skutek zmian stopnia przymglenia cieczy wodnistej pod wpływem leczenia, ponieważ w terapii MIZS stosuje się wielolekowe schematy. Ze względu na różnie długi czas monitorowania chorych oraz nieregularne kontrole, pomiędzy dokonanymi obserwacjami mogły wystąpić duże wahania stężeń białka. Subiektywna ocena przymglenia cieczy wodnistej w komorze przedniej oka wydaje się być mało wystarczającym sposobem oceny ciężkości przebiegu choroby w świetle dostępności nowoczesnego i dokładnego sposobu oceny stężenia białka w cieczy wodnistej, jakim jest flarymetria. Wymienione powyżej niedoskonałości w ocenie badanej grupy mogą mieć wpływ na wiarygodność pomiarów. Jednakże należy podkreślić, że pomimo małej liczby grupy oraz zastosowania subiektywnych metod oceny aktywności i ciężkości choroby uzyskano podobne wyniki i zależności o jakich donoszą autorzy aktualnych publikacji.

## 7. Wnioski

1. Dzieci z rozpoznaniem MIZS często trafiają do okulisty zbyt późno i ich znaczna część nie jest poddawana systematycznej kontroli okulistycznej. Długi czas upływający od momentu rozpoznania MIZS do konsultacji okulistycznej jest często przyczyną poważnych powikłań ocznych stwierdzanych podczas pierwszego badania u dzieci.
2. W prezentowanej grupie częstość powikłań ocznych była większa niż piśmiennictwie.
3. U dzieci z zapaleniem błony naczyniowej, które w subiektywnej ocenie rodziców miały gorsze samopoczucie z powodu choroby stawów, stwierdzono mniejszą aktywność zmian w narządzie wzroku. Nie występowała zależność pomiędzy obiektywnymi wykładnikami aktywności zapalenia stawów, tj. OB, czy CRP, a parametrami świadczącymi o czynnym zapaleniu błony naczyniowej. Sugeruje to, iż zmiany w stawach w narządzie wzroku mogą przebiegać niezależnie.
4. Analiza dostępnych schematów leczenia MIZS w badanej grupie wykazała, że u dzieci leczonych kombinacją dwóch leków: Metotreksatu i Etanerceptu, a także samym Metotreksatem najrzadziej występowało zapalenie błony naczyniowej. Najmniejszą efektywność w zapobieganiu nawrotom zapalenia wykazano w przypadku leczenia dzieci Cyklosporyną A.

## 8. Streszczenie

MIZS jest najczęściej występującą chorobą układową wieku dziecięcego, w przebiegu której dominującym pozastawowym objawem jest zapalenie błony naczyniowej oka. Wystąpienie zmian w narządzie wzroku zdecydowanie częściej obserwuje się u 4-7 letnich dziewczynek z obecnymi ANA w surowicy krwi, które zachorowały na MIZS o początku skąpostawowym w wieku 1-5 lat. Zapalenie błony naczyniowej w przebiegu MIZS najczęściej obejmuje jej przedni odcinek, występuje obustronnie i ma charakter nieziarninujący. Cechuje się podstępnympoczątkiem w pozornie spokojnym, bo niepodrażnionym, bladym oku oraz przewlekłym i ciężkim przebiegiem. Zdarza się, że podczas pierwszego, profilaktycznego badania okulistycznego stwierdza się niską ostrość wzroku i obecność groźących utratą widzenia powikłań. Dlatego też niezmiernie ważne jest systematyczne badanie narządu wzroku zapoczątkowane już w momencie rozpoznania MIZS. Celem badania jest wczesne rozpoznanie utajonego początku zapalenia błony naczyniowej oraz szybkie rozpoczęcie terapii. Leczenie okulistyczne polega na miejscowym stosowaniu steroidów, leków rozszerzających źrenicę oraz w razie potrzeby na zastosowaniu ogólnej terapii przeciwzapalnej. Leczenie immunosupresyjne oraz biologiczne prowadzone jest przy ścisłej współpracy reumatologa i okulisty. Wpływ terapii immunomodulującej zastosowanej w leczeniu MIZS na występowanie i przebieg zmian w narządzie wzroku jest nadal przedmiotem dyskusji.

Celem pracy była ocena przestrzegania rekomendowanych zaleceń dotyczących badania okulistycznego u dzieci z MIZS oraz określenie zależności pomiędzy aktywnością stanu zapalnego w narządzie wzroku, a nasileniem procesu zapalnego w przebiegu choroby stawów. Ponadto podjęto próbę określenia najskuteczniejszej terapii MIZS w odniesieniu do zmian w narządzie wzroku.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 61 dzieci, w tym 41 dziewczynek i 20 chłopców w wieku od 1 do 18 lat (śr. 9,2 lat) z rozpoznaniem młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Dzieci bez zmian w narządzie wzroku monitorowano z określoną częstością co 3-6 mies., zależnie od postaci MIZS oraz obecności ANA w surowicy krwi. Dzieci z zapaleniem błony naczyniowej kontrolowano wg indywidualnych potrzeb. Informacje na temat choroby podstawowej dziecka uzyskiwano na podstawie wywiadu z rodzicami/opiekunami oraz przedstawionej dokumentacji medycznej. U każdego z badanych dzieci przeprowadzano pełne badanie okulistyczne z oceną obecności wykładników stanu zapalnego i powikłań ocznych.

Wykazano, że pacjenci zgłaszają się na badanie okulistyczne średnio po 1-3 latach od momentu rozpoznania MIZS. Częstość powikłań ocznych stwierdzonych podczas pierwszej wizyty okulistycznej u tych dzieci jest wysoka. Zbadano, że u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej, które w subiektywnej ocenie rodziców mają gorsze samopoczucie z powodu choroby stawów, aktywność zmian w narządzie wzroku jest mniejsza. Z drugiej strony nie wykazano zależności pomiędzy obiektywnymi wykładnikami uogólnionego stanu zapalnego (OB, CRP) w przebiegu MIZS, a parametrami świadczącymi o czynnym zapaleniu błony naczyniowej. Zapalenie błony naczyniowej rozpoznano u 20 dzieci (28 oczu). Stwierdzono, że częstość była najmniejsza u dzieci leczonych kombinacją dwóch leków: Metotreksatu i Etanerceptu oraz samym Metotreksatem, natomiast największa w przypadku podawania Cyklosporyny A. Nie wykazano istotnej korzyści wśród dzieci leczonych Etanerceptem łącznie z Metotreksatem nad samym Metotreksatem. Najmniej nawrotów aktywności procesu zapalnego w ciągu 1 roku wykazano u dzieci leczonych Metotreksatem i Etanerceptem oraz samym Metotreksatem. Najmniejszą efektywność w zapobieganiu nawrotom zapalenia wykazano w przypadku leczenia dzieci Cyklosporyną A. Lek biologiczny otrzymało 7 dzieci (11 oczu) z ZBN. Jednocześnie dzieci leczone były Metotreksatem albo Cyklosporyną A. Podczas terapii Etanerceptem obserwowano zarówno nawroty aktywnego procesu, jak i pojawienie się pierwszych epizodów zapalenia błony naczyniowej.

Dzieci z rozpoznaniem MIZS często trafiają do okulisty zbyt późno i znaczna

ich część nie jest poddawana systematycznej kontroli okulistycznej. Długi czas od momentu wystąpienia objawów choroby stawów do konsultacji okulistycznej jest często przyczyną poważnych powikłań ocznych. W prezentowanej grupie częstość powikłań ocznych była większa niż piśmiennictwie. Pomimo, iż wykazano pewne zależności pomiędzy dolegliwościami ze strony stawów, a aktywnością zapalenia błony naczyniowej sugeruje się, że zmiany w stawach i w oczach przebiegają różnymi torami. Dzieci leczone kombinacją dwóch leków: Metotreksatu i Etanerceptu, a także samym Metotreksatem najrzadziej prezentowały ZBN. Najmniejszą efektywność w zapobieganiu nawrotom ZBN wykazano w przypadku leczenia dzieci Cyklosporyną A.

## 9. Summary

Juvenile idiopathic arthritis is the most common systemic childhood disease. Uveitis is the predominant extra-articular symptom in the course of this disease. Pathological changes in the organ of sight are more often seen in 4-7 years-old girls who developed oligoarticular subtype at the age of 1-5 years and present ANA antibodies in serum. Juvenile arthritis-related uveitis most often involves anterior segment of the eye, occurs bilaterally and is nongranulomatous. It is characterized by insidious onset in seemingly quiet, non-irritated, pale eyes, the course of disease is chronic and severe. It happens that first, prophylactic eye examination reveals low visual acuity and presence of vision threatening complications. Therefore it is extremely important that systematic examination of the eye should be performed straight after JIA was diagnosed. The aim of the ophthalmic examination is to early diagnose latent onset of uveitis and rapidly initiate treatment. Ophthalmic treatment consists of topical steroids, drugs which dilate the pupil and, if necessary, the application of general anti-inflammatory therapy. Immunosuppressive and biological therapy is conducted in close cooperation with rheumatologist and ophthalmologist. The effect of immunomodulatory therapy used in the treatment of JIA on the occurrence and course of changes in the organ of sight is still under discussion.

The aim of the study was to assess compliance with recommended guidelines for ophthalmological examination in children with JIA and to determine the incidence

of complications in the organ of sight and the relationship between activity of inflammation in the organ of vision and arthritis. Additional goal was to attempt to determine the most effective treatment of JIA in relation to changes in the organ of sight.

The study enrolled 61 children, including 41 girls and 20 boys aged from 1 to 18 years (mean 9,2 years) with the diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. Children without changes in the organ of sight were monitored every 2-6 months, depending on the subtype of JIA and the presence of ANA in serum. Children with uveitis were controlled according to individual needs. Informations about child's underlying diseases were obtained from interviews with parents and medical documentation. Complete eye examination with assessment of uveitis and ocular complications in each of children were performed.

It was shown that patients come for the first ophthalmological examination after an average of 1-3 years from diagnosis of JIA. In these children the incidence of ocular complications observed during the first visit is high.

Children with uveitis, who in subjective assessment of parents are feeling worse because of joints diseases, had minor changes in the organ of sight. There was no correlation between objective markers of generalized inflammation (ESR, CRP) in the course of JIA, and parameters indicative of the active uveitis. Uveitis was diagnosed in 20 children (28 eyes). It was found that the lowest incidence of uveitis was observed in children treated with a combination of two drugs: Methotrexate and Etanercept and Methotrexate alone, while the highest incidence was among those treated with Cyclosporine A. There was no significant benefit among children treated with Methotrexate and Etanercept together over Methotrexate alone. The lowest recurrence of active inflammation within 1 year was observed in children treated with Methotrexate and Etanercept together and with Methotrexate alone. The least effective in preventing recurrence of inflammation in children was Cyclosporine A. Seven children with uveitis (11 eyes) received the biological therapy. These children were treated with Methotrexate or Cyclosporine A simultaneously. During Etanercept therapy in some patients first episode of uveitis was observed, as well as the relapse of active inflammation in some cases.

Children with diagnosis of JIA often come to the ophthalmologist too late and many of them are not subjected to regular inspection. Long time between the onset of

arthritis symptoms and ophthalmic consultation often contributes to serious ocular complications. Although there is relationship between patient's complaints from arthritis and intensity of eye disease, objective research suggests that changes in joints and eyes run different paths. Children treated with a combination of two drugs: Methotrexate and Etanercept and Methotrexate alone rarely presented uveitis. Cyclosporine A appeared to be the least effective drug in preventing relapse of uveitis in children.

## 10. Piśmiennictwo

1. Romicka A. *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - obraz kliniczny, przebieg i leczenie*. Standardy medyczne. *Pediatrics*. 2010 Nov.;7(2):189–193.
2. Kubicka K, Kawalec W. *Pediatrics*. Wydawnictwo Medyczne Górnicki. Wrocław, 2004. Str. 589-598
3. Wiland P., Madej M., Szmyrka-Kaczmarek M. Monitorowanie stanu pacjenta w chorobach reumatycznych. *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*. Wydawnictwo Medyczne Górnicki. Wrocław, 2008. Str. 63-74.
4. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., et al. *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. *J Rheumatol*. 2004; 31(2):390–392.
5. Puszczewicz M. *Wielka interna - reumatologia*. Pierwsze wydanie. Medical Tribune Polska. Warszawa, 2010. Str. 27-96.
6. Lipinska J., Smolewska E., Brozik H., Stańczyk J. *Markery immunologiczne w diagnostyce i prognozowaniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów*. *Alergia Astma Immunologia*. 2005; 10(3):117–124.
7. Petty R.E., Smith J.R., Rosenbaum J.T. *Arthritis and uveitis in children: a pediatric rheumatology perspective*. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jun.;135(6):879–884.

8. Wojewoda E. *Czynniki genetyczne w patogenezie i współwystępowaniu chorób autoimmunologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem chorób reumatycznych wieku dziecięcego*. Reumatologia. 2009 Mar.; 47(1):39-43
9. Quarta L., Corrado A., Melillo N., Cantatore F.P. *Juvenile idiopathic arthritis: an update on clinical and therapeutic approaches*. Ann. Ital. Med. Int. 2005 Sep.;20(4):211–217.
10. Kontny E. *Cytokiny prozapalne u dzieci z bólem stawów niewyjaśnionego pochodzenia oraz chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*. Reumatologia 2010 Nov.; 15:1–6.
11. Romicka A. *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*. Przewodnik Lekarza. Praktyka Medyczna. 2003 Sep.; 29:35–38.
12. Foeldvari I., Nielsen S., Kümmerle-Deschner J., Espada G., Horneff G., Bica B., et al. *Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey*. J Rheumatol. 2007 May;34(5):1146–1150.
13. Kim K.H., Kim D.S. *Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis*. Korean J Pediatr. 2010 Nov.;53(11):931- 935.
14. Sekulska-Piętak A., Ciszewska J., Brydak-Godowska J., Kęcik D. *Leczenie immunosupresyjne chorób okulistycznych*. Okulistyka. 2010; 3:44-49.
15. Kański J., Turno-Kręcicka A. *Zapalenie błony naczyniowej oka*. Kompendium diagnostyki i leczenia. Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 1999. Str.11-52.
16. Żuber Z., Rutkowska-Sak L., Postępski J., Tłustochowicz W., Wiland P., Tuszkiewicz-Misztal E. *Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów*. Reumatologia 2011 Jan.; 49(1):10-15
17. Lipiec E., Niwald A., Małgorzata B.M., Grałek M. *Terapia biologiczna-zastosowanie w okulistyce*. Okulistyka 2010; 3(1): 54-56
18. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego*



- zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. *Terapeutyczne Programy Zdrowotne* 2008. 2008 Jun.19; 1–17.
19. Abramowicz I., Szostakiewicz-Sawicka H. *Narząd wzroku. Anatomia człowieka. Tom 3*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 1989. Str. 515-525.
  20. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop*. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509-516.
  21. Nizankowska H. *Choroby błony naczyniowej. Okulistyka. Podstawy kliniczne*. Wydawnictwo lekarskie PZWL. Warszawa, 2007. Str. 217-277.
  22. Nagpal A., Leigh J.F., Acharya N.R. *Epidemiology of uveitis in children*. *Int Ophthalmol Clin.* 2007 Dec.;48(3):1–7.
  23. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M., Laxer R.M., Schneider R., Silverman E.D. *Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis & Rheumatism.* 2010 Jun.;62(6):1824–1828.
  24. Foster H., Ramanan A.V. *“The eyes have it!” The need to improve awareness and access to early ophthalmological screening for juvenile idiopathic arthritis associated uveitis*. *Rheumatology.* 2009 Feb.;48:330–331.
  25. BenEzra D., Cohen E., Behar-Cohen F. *Uveitis and juvenile idiopathic arthritis: A cohort study*. *Clin Ophthalmol.* 2007 Dec.;1(4):513–518.
  26. Sabri K., Saurenmann R.K., Silverman E.D., Levin A.V. *Course, complications, and outcome of juvenile arthritis–related uveitis*. *YMPA. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus;* 2008 Dec.;12(6):539–545.
  27. Keenan J.D., Tessler H.H., Goldstein D.A. *Granulomatous inflammation in juvenile idiopathic arthritis–associated uveitis*. *YMPA. American Association*

- for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; 2008 Dec.;12(6):546–550.
28. Zannin M.E., Buscain I., Vittadello F., Martini G., Alessio M., Orsoni J.G., et al. *Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis.* Acta Ophthalmol. 2012 Feb;90(1):91-5.
  29. Woreta F., Thorne J.E., Jabs D.A., Kedhar S.R., Dunn J.P. *Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* Am J Ophthalmol. 2007 Apr.;143(4):647–655.
  30. Thorne J.E., Woreta F., Kedhar S.R., Dunn J.P., Jabs D.A. *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss.* Am J Ophthalmol. 2007 May;143(5):840–846.
  31. Cassidy J. *Ophthalmologic Examinations in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis.* Pediatrics. 2006 May;117(5):1843–1845.
  32. Ayuso V.K., Cate Ten H.A.T., van der Does P., Rothova A., de Boer J.H. *Male Gender as a Risk Factor for Complications in Uveitis Associated With Juvenile Idiopathic Arthritis.* Am J Ophthalmol. Elsevier 2010 Jun.;149(6):994–999.
  33. Skarin A., Elborgh R., Edlund E., Bengtsson-Stigmar E. *Long-term Follow-up of Patients with Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cohort Study.* Ocul Immunol Inflamm. 2009 Mar.-Apr.;17(2):104–108.
  34. Heinz C., Mingels A., Goebel C., Fuchsluger T., Heiligenhaus A. *Chronic uveitis in children with and without juvenile idiopathic arthritis: differences in patient characteristics and clinical course.* J Rheumatol. 2008 Jul.;35(7):1403–1407.
  35. Ayuso V.K., Cate Ten H.A.T., van der Does P., Rothova A., de Boer J.H. *Male Gender and Poor Visual Outcome in Uveitis Associated With Juvenile Idiopathic Arthritis.* Am J Ophthalmol. Elsevier 2010 Jun.;149(6):987–993.

36. Kański J., Pavesio C., Tuft S. *Zapalenie błony naczyniowej*. Choroby zapalne oczu. Elsevier Urban&Partner. Wrocław, 2008. Str. 141-168.
37. Thorne J.E., Woreta F.A., Dunn J.P., Jabs D.A. *Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids*. Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology; 2010 Jul.;117(7):1436-1441.
38. Sijssens K.M., Rothova A., Berendschot T.T., de Boer J.H. *Ocular Hypertension and Secondary Glaucoma in Children with Uveitis*. Ophthalmology. 2006 May;113(5):853–859.
39. Yu E.N., Paredes I., Foster C.S. *Surgery for Hypotony in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis*. Ocul Immunol Inflamm. 2007 Jan.;15(1):11–17.
40. Chia A., Lee V., Graham E.M., Edelsten C. *Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program*. Am J Ophthalmol. 2003 Jun.;135(6):757–762.
41. Nguyen Q.D., Hatf E., Kayen B., Macahilig C.P., Ibrahim M., Wang J., et al. *A Cross-sectional Study of the Current Treatment Patterns in Noninfectious Uveitis among Specialists in the United States*. Ophthalmology. Elsevier 2011 Jan.;118(1):184–190.
42. Kański J. *Zapalenie błony naczyniowej*. Okulistyka Kliniczna. Drugie wydanie polskie. Wydawnictwo Medyczne Górnicki; Wrocław, 2005. Str.141-172
43. Heiligenhaus A., Michels H., Zierhut M. *Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatol Int. Springer. 2011 Nov.15
44. Lim L.L., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T. *Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study*. Arthritis & Rheumatism. 2007 Oct.;56(10):3248–3252.
45. Quinones K., Cervantes-Castañeda R.A., Hynes A.Y., Daoud Y.J., Foster S.

- Outcomes of cataract surgery in children with chronic uveitis.* Journal of Cataract & Refractive Surgery. ASCRS and ESCRS; 2009 Apr.;35(4):725–731.
46. Adań A., Gris O., Pelegrin L., Torras J., Corretger X. *Explantation of intraocular lenses in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.* Journal of Cataract & Refractive Surgery. ASCRS and ESCRS; 2009 Mar.;35(3):603–605.
  47. Becker M., Heiligenhaus A., De Smet M. *Vitreotomy in uveitis.* Uveitis and Immunological Disorders. Springer, 2005. Str. 273–284.
  48. Roesel M., Heinz C., Koch J.M., Heiligenhaus A. *Cataract Surgery in Uveitis.* *Ophthalmology.* 2008 Aug.;115(8):1431–1431
  49. Kański J. *Rogówka.* Okulistyka Kliniczna. Wydawnictwo Medyczne Górnicki; Drugie wydanie polskie. Wrocław, 2005.Str.122-123.
  50. Smith J.A., Mackensen F., Sen H.N., Leigh J.F., Watkins A.S., Pyatetsky D., et al. *Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis.* American Academy of Ophthalmology; 2009 Aug.;116(8):1544–1551.
  51. Cunningham E.T, Suhler E.B. *Childhood uveitis-young patients, old problems, new perspectives.* YMPA. Elsevier Inc.; 2008 Dec.;12(6):537–538.
  52. Kim SJ. Diagnosis and management of noninfectious pediatric uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2011 Winter;51(1):129–145.
  53. Hamade I., Shamsi H., Dhibi H. *Uveitis survey in children.* *Br J Ophthalmol.* 2009 May; 93(5):569-572
  54. Tugal-Tutkun I. *Pediatric uveitis.* *J Ophthalmic Vis Res.* 2011 Oct.;6(4):259–269.
  55. Kesen M.R., Setlur V., Goldstein D.A. *Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis.* *Int Ophthalmol Clin.* 2008 Summer;48(3):21–38.
  56. Nordal E.B, Songstad N.T., Berntson I., Moen T., Straume B., Rygg M.

- Biomarkers of Chronic Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Predictive Value of Antihistone Antibodies and Antinuclear Antibodies.* J Rheumatol. 2009 Aug.;36(8):1737–1743.
57. Grassi A., Corona F., Casellato A., Carnelli V., Bardare M. *Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease.* J Rheumatol. 2007 May;34(5):1139–1145.
  58. Malik A.R. *The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis.* Br J Ophthalmol. 2005 Jul.;89(7):806–808.
  59. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Ganser G. *Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication.* Eur J Ophthalmol. 2007 Aug.;17(5):743–748.
  60. Foeldvari I., Wierk A. *Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* J Rheumatol. 2005 Feb.;32(2):362–365.
  61. Tappeiner C., Roesel M., Heinz C., Michels H., Ganser G., Heiligenhaus A. *Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* Eye. Nature Publishing Group; 2009 May;23(5):1192–1198.
  62. Lee S.H., Chung H., Yu H.G. *Clinical Outcomes of Cyclosporine Treatment for Noninfectious Uveitis.* Korean J Ophthalmol. 2012 Feb.;26(1):21-25
  63. Kakkassery V., Mergler S., Pleyer U. *Anti-TNF- $\alpha$  Treatment: A Possible Promoter in Endogenous Uveitis? Observational Report on Six Patients: Occurrence of Uveitis Following Etanercept Treatment.* Curr Eye Res. 2010 Aug.;35(8):751–756.
  64. Hashkes P.J., Shajrawi I. *Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy.* Clin. Exp. Rheumatol. 2003 Sep.-Oct.;21(5):645–646.
  65. Fonollosa A., Segura A., Giralt J., Garcia-Arumi J. *Tuberculous uveitis after*

- treatment with etanercept*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Sep.;245(9):1397–1399.
66. Bloom B. *Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism 2000; 43(11):2606-2608.
  67. Chia A., Lee V., Graham E.M., Edelsten C. *Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program*. AJOPHT. 2003 Jun.;135(6):757–762.
  68. Foster H.E., Eltringham M.S., Kay L.J., Friswell M., Abinun M., Myers A. *Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis & Rheumatism. 2007 Aug.;57(6):921–927.
  69. Foster H., Rapley T., May C. *Juvenile idiopathic arthritis: improved outcome requires improved access to care*. Rheumatology. 2010 Mar.;49(3):401–403.
  70. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., Heinz C, Minden K. *German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines*. Rheumatology. 2007 Jun.;46(6):1015–1019.
  71. Holland G.N. *A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc. 2007;105:344–364.
  72. Rosenberg A.M., Oen K.G. *The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis*. Arthritis & Rheumatism. 1986 Jun.;29(6):797–800.
  73. Chalom E.C., Goldsmith D.P., Koehler M.A., Bittar B., Rose C.D., Ostrov B.E., et al. *Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis*. J Rheumatol. 1997 Oct.;24(10):2031–2034.

74. Guillaume S., Prieur A., Coste J. *Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis & Rheumatism*. 2000 Aug.;34(8):1858-1865
75. Manzotti F., Orsoni J.G., Zavota L., Cimino L., Zola E., Bonaguri C. *Autoimmune uveitis in children: clinical correlation between antinuclear antibody positivity and ocular recurrences*. *Rheumatol Int*. 2002 Jan.;21(4):127–132.
76. Ayuso V.K., van de Winkel E.L., Rothova A., de Boer J.H. *Relapse Rate of Uveitis Post-Methotrexate Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Am J Ophthalmol*. Elsevier Inc.; 2011 Feb.;151(2):217–222.
77. Zierhut M., Doycheva D., Deuter C. *Therapy of uveitis in children*. *Int Ophthalmol Clin*. 2007 Dec.;48(3):131–152.
78. Foster C.S., Tufail F., Waheed N.K., Chu D., Miserocchi E., Baltatzis S., et al. *Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate*. *Arch Ophthalmol*. 2003 Apr.;121(4):437–440.
79. Smith J.A., Thompson D.J.S., Whitcup S.M., Suhler E., Clarke G., Smith S., et al. *A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis & Rheumatism*. 2005 Feb.;53(1):18–23.
80. Schmeling H., Horneff G. *Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug.;44(8):1008–1011.
81. Saurenmann R.K. *Tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of childhood uveitis*. *Rheumatology*. 2006 Aug.;45(8):982–989.
82. Weiss A.H., Wallace C.A., Sherry D.D. *Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis*. *J Pediatr*. 1998 Aug.;133(2):266–268.
83. Samson C.M., Waheed N., Baltatzis S., Foster C.S. *Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients*.

- Ophthalmology. 2001 Jun.;108(6):1134–1139.
84. Smith J.R., Levinson R.D., Holland G.N., Jabs D.A., Robinson M.R., Whitcup S.M., et al. *Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease.* Arthritis & Rheumatism. 2001 Jun.;45(3):252–257.
  85. Tynjala P., Vahasalo P., Honkanen V., Lahdenne P. *Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis.* Annals of the Rheumatic Diseases. 2009 Apr.;68(4):552–557.
  86. Okamoto S., Streilein J.W. *Role of inflammatory cytokines in induction of anterior chamber-associated immune deviation.* Ocul Immunol Inflamm. 1998 Mar.;6(1):1–11.
  87. Yu E.N., Meniconi M.E., Tufail F., Baltatzis S., Foster C.S. *Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis.* Ocul Immunol Inflamm. 2005 Sep.-Oct.;13(5):353–360.
  88. Edelsten C., Reddy A.M., Stanford M.R., Graham E.M. *Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers.* Am J Ophthalmol 2003 May;135(5): 676 – 680.



## **11. Spis tabel**

**Tabela 1.** Porównanie klasyfikacji wg EULAR i wg ACR.

**Tabela 2.** Nazewnictwo zapaleń błony naczyniowej wg SUN.

**Tabela 3.** Charakterystyka zapaleń błony naczyniowej wg SUN.

**Tabela 4.** Podział patomorfologiczny i cechy zapaleń błony naczyniowej.

**Tabela 5.** Ocena liczby komórek zapalnych w komorze przedniej wg SUN.

**Tabela 6.** Ocena nasilenia przesięku w komorze przedniej wg SUN.

**Tabela 7.** Ocena skuteczności leczenia procesu zapalnego wg SUN.

**Tabela 8.** Zalecana częstość badania okulistycznego u pacjentów z MIZS.

**Tabela 9.** Liczba dzieci w grupach z uwzględnieniem płci i zmian w narządzie wzroku.

**Tabela 10.** Wiek dzieci w momencie włączenia do badania z uwzględnieniem zmian w narządzie wzroku.

**Tabela 11.** Częstość występowania zmian w narządzie wzroku w badanych grupach.

**Tabela 12.** Częstość występowania poszczególnych typów MIZS u dzieci z grupy 1 z uwzględnieniem zmian w narządzie wzroku.

**Tabela 13.** Częstość występowania poszczególnych typów MIZS w grupie 2 z uwzględnieniem zmian w narządzie wzroku.

**Tabela 14.** Liczba dzieci z postacią skąpostawową MIZS w grupie 1 z uwzględnieniem częstości występowania ANA w surowicy krwi oraz obecności zmian w narządzie wzroku.

**Tabela 15.** Liczba dzieci z postacią skąpostawową MIZS w grupie 2 z uwzględnieniem częstości występowania ANA w surowicy krwi oraz obecności zmian w narządzie wzroku.

**Tabela 16.** Wiek dzieci w czasie rozpoznania MIZS z uwzględnieniem płci, obecności ANA w surowicy oraz zmian w narządzie wzroku.

**Tabela 17.** Porównanie średniej wieku dzieci w czasie rozpoznania MIZS oraz podczas pierwszego badania okulistycznego z uwzględnieniem postaci MIZS.

**Tabela 18.** Wiek dzieci w czasie rozpoznania zapalenia błony naczyniowej oka z uwzględnieniem płci, obecności ANA w surowicy i postaci MIZS.

**Tabela 19.** Przedstawienie dzieci ze zmianami w narządzie wzroku w przebiegu MIZS.

**Tabela 20.** Powikłania oczne u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej podczas pierwszej i ostatniej kontroli okulistycznej.

**Tabela 21.** Dzieci leczone operacyjnie z powodu powikłań zapalenia błony naczyniowej.

**Tabela 22.** Określenie zależności pomiędzy aktywnością stanu zapalnego w narządzie wzroku, a nasileniem procesu zapalnego w przebiegu MIZS.

**Tabela 23.** Częstość zastosowania terapii biologicznej u dzieci z grupy 1 i 2.

**Tabela 24.** Porównanie badanych dzieci i występowania ZBN zależnie zastosowanego leczenia.

**Tabela 25.** Liczba dzieci oraz oczu z zapaleniem błony naczyniowej z uwzględnieniem obecności leczenia biologicznego.

**Tabela 26.** Porównanie aktywności zmian i ostrości wzroku podczas pierwszej i ostatniej wizyty u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej leczonych i nie leczonych

biologicznie.

**Tabela 27.** Porównanie liczby powikłań ocznych stwierdzonych podczas pierwszej i ostatniej kontroli w grupie dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie

**Tabela 28.** Porównanie zaawansowania zmian w oczach u dzieci z ZBN zależnie od zastosowanego leczenia MIZS.

## **12. Spis rycin**

**Ryc. 1.** Powikłania oczne w grupie dzieci ze zmianami w narządzie wzroku podczas pierwszej i ostatniej kontroli okulistycznej.

**Ryc. 2.** Zależność pomiędzy występowaniem zapalenia błony naczyniowej oka, a terapią lekami biologicznymi w badanych grupach dzieci.

**Ryc. 3.** Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej u dzieci zależnie od rodzaju zastosowanej terapii MIZS.

**Ryc. 4.** Przymglenie cieczy wodnistej podczas pierwszej i ostatniej wizyty kontrolnej u dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie.

**Ryc. 5.** Porównanie średniej liczby powikłań ocznych stwierdzonych podczas pierwszej i ostatniej kontroli u dzieci leczonych i nie leczonych biologicznie.