

Aleksandra Kowalska

Temat rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu:

„Badania laboratoryjne w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”.

Streszczenie rozprawy

Wstęp:

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęstsza przewlekła artropatia w populacji dzieci i młodzieży. Jest to choroba o podłożu autozapalnym lub autoimmunologicznym i nieustalonej etiologii. Obraz kliniczny pierwszych 6 miesięcy choroby kształtuje 7 odrębnych podtypów. Wspólną cechą wszystkich typów jest stan zapalny w obrębie struktur stawowych. Towarzyszą temu obrzęki, bolesność oraz ograniczenie ruchomości. Zmiany destrukcyjne mogą obejmować tkanki okołostawowe, pochewki i przyczepy ścięgien, mięśnie oraz kości.

Wczesne rozpoznanie MIZS i wdrożenie skutecznej terapii, pozwala na zahamowanie lub zminimalizowanie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, oraz zatrzymanie lub spowolnienie zmian kostno-stawowych i powikłań narządowych.

Cel pracy:

Ze względu na heterogenność objawów klinicznych, diagnostyka MIZS jest procesem złożonym. Nie ma w pełni swoistego biomarkera, którego jakościowa lub ilościowa ocena pozwoliłaby na szybkie i skuteczne rozpoznanie choroby i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Celem pracy była ocena wartości diagnostycznej wybranych parametrów laboratoryjnych (białko CRP, OB, morfologia krwi, AST, ALT, kreatynina, witamina D3, czynnik reumatoidalny RF, przeciwciała anti-CCP, przeciwciała przeciwjądrowe -ANA, badanie płynu stawowego) w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analizie poddano również częstość występowania markerów immunologicznych i genetycznych (przeciwciał anti-CCP, czynnika reumatoidalnego RF i przeciwciał

przeciwwjądrowych ANA, antygeny HLA-B27) w surowicy chorych z MIZS oraz korelację ich obecności/stężenia z postacią choroby oraz aktywnością procesu zapalnego.

Pacjenci i metodyka badań:

Badanie przeprowadzono metodą analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy w latach od 01 stycznia 2012 do 31 marca 2022 roku. Objęto nim 403 osoby (246 płci żeńskiej i 157 płci męskiej), które podzielono na poszczególne podtypy MIZS zgodnie z kryterium rozpoznania.

Badanie obejmowało ocenę wywiadu chorobowego, badania podmiotowego i przedmiotowego oraz wyników badań laboratoryjnych: białka CRP, morfologii krwi (leukocytoza, poziom hemoglobiny, płytek krwi), badań biochemicznych (kreatynina, AST, ALT, witamina D3), badania OB, badań immunologicznych (czynniki reumatoidalny RF, przeciwciała przeciwwjądrowe (ANA), przeciwciała przeciw cyklicznemu peptydowi cytrulinowanemu (anty-CCP), oraz antygeny HLA-B27.

Analizę wyników badań laboratoryjnych podzielono na 2 części. Pierwsza, na etapie rozpoznania choroby, służyła ocenie przydatności diagnostycznej badanych parametrów laboratoryjnych dla rozpoznania i różnicowania postaci MIZS, oraz ocenie częstości ich występowania i wzajemnej korelacji w poszczególnych typach MIZS.

Druga część to analiza wybranych parametrów laboratoryjnych (morfologia krwi, CRP, OB, kreatynina, enzymy wątrobowe: AST, ALT), przez okres 2 lat, w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności wdrożonego leczenia oraz monitorowania aktywności procesu chorobowego.

Wyniki:

Pacjenci z MIZS reprezentowali wszystkie podtypy choroby. Najliczniejszą grupę stanowili chorzy z MIZS skąpostawowym (61,8%), z kolei tylko 3 pacjentów (0,7%) prezentowało podtyp niezróżnicowany.

Analiza markerów reakcji zapalnej (CRP, OB, WBC, HGB, PLT) w czasie rozpoznania choroby wykazała istotnie wyższe wartości u pacjentów z MIZS o początku uogólnionym. Podwyższone wartości CRP, OB, WBC i PLT zaobserwowano również u znacznego odsetka chorych z postacią wielostawową sero-dodatnią. Pacjenci z postacią skąpostawową wykazywali prawidłowe lub nieznacznie podwyższone wyniki wskaźników zapalnych. Układowym chorobom tkanki łącznej towarzyszą objawy hematologiczne. łagodną niedokrwistość, znaczną leukocytozę

i nadpłytkowość obserwowano głównie u pacjentów z postacią układową MIZS i wielostawową sero-dodatnią.

Częstość występowania czynnika RF u badanych była niska (2,6%). Obecność wykazano u wszystkich pacjentów z podtypem wielostawowym sero-dodatnim i 2,1 % chorych z postacią skąpostawową. Obiecującym markerem serologicznym MIZS są autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanym białkom lub peptydom. Wśród badanych pacjentów wykryto je we wszystkich podtypach MIZS z różną częstością. Anty -CCP- dodatni byli wszyscy chorzy z MIZS wielostawowym RF-dodatnim, 21,4% pacjentów z ŁZS, 13,9% z podtypem wielostawowym RF-ujemnym, 11,1 % badanych z ERA, 10,9% z podtypem skąpostawowym i najmniej, bo 8,3% dzieci z MIZS o początku uogólnionym.

Dla potwierdzenia autoimmunologicznego tła choroby pacjentom oznaczano przeciwciała przeciwjądrowe ANA. Obecność ANA, zwykle w niskich mianach, wykazano u 63,7% badanych. Obecność tych przeciwciał stanowiła istotny czynnik ryzyka zajęcia procesem zapalnym narządu wzroku, głównie u pacjentów płci żeńskiej.

Obecność antygenu HLA-B27 związana była z postaciami ERA (77,8%) i ŁZS (38,5%) i płcią męską. Średnie wartości witaminy D dla wszystkich podtypów MIZS zawierały się w zakresie od 20 ng/ml do 30 ng/ml, odpowiadającemu hipowitaminozie.

U 70 pacjentów wykonano badanie płynu stawowego, który wykazywał cechy płynu zapalnego.

Dla potrzeb prezentowanej analizy, monitorowanie aktywności procesu chorobowego i ocenę bezpieczeństwa wdrożonego leczenia, przeprowadzono przez okres 24 miesięcy od momentu rozpoznania choroby. Pacjenci leczeni byli klasycznymi syntetycznymi LMPCh w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z umiarkowaną aktywnością choroby (MDA) -83,10%, następnie z wysoką aktywnością choroby (HDA) - 14,25%, tylko 2,64% prezentowało niską aktywność MIZS.

Laboratoryjnymi markerami oceniającymi aktywność procesu zapalnego u pacjentów z MIZS w prezentowanej pracy były: białko CRP, OB oraz parametry morfologii krwi: WBC, HGB, PLT, oznaczane podczas kolejnych wizyt w poradni reumatologicznej. Najwyższe markery reakcji zapalnej (CRP, OB) w momencie rozpoznania choroby odnotowano u chorych z postacią uogólnioną (109,87 ng/l i 63,32), natomiast najniższe w postaci skąpostawowej (7,20 ng/l i 17,17). Największą dynamikę zmian stężenia zarówno CRP, jak i OB stwierdzono w pierwszych

3 miesiącach obserwacji. Normalizację średnich wartości tych parametrów laboratoryjnych, odnotowano najszybciej w podtypie skąpostawowym, w przypadku CRP w 3 miesiącu, a OB w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia. U pacjentów z podtypem o początku uogólnionym, proces ten trwał dłużej i wynosił dla CRP 15 miesięcy, a dla OB 9 miesięcy. W 24 miesiącu obserwacji średnie wartości obu markerów zapalnych zawierały się w zakresach obowiązujących norm u chorych z wszystkimi podtypami MIZS.

Zmniejszenie aktywności choroby zostało potwierdzone również spadkiem poziomu leukocytów i płytek krwi oraz wzrostem stężenia hemoglobiny we krwi u wszystkich chorych z MIZS w trakcie farmakoterapii. U kilku pacjentów prezentowanej pracy obserwowano przejściowy wzrost enzymów wątrobowych (AST, ALT), podczas stosowania MTX. W całym okresie obserwacji chorzy wykazywali prawidłowy poziom kreatyniny.

Wnioski:

Przeprowadzona analiza wykazała przydatność przeciwciał anty-CCP i czynnika RF w potwierdzeniu rozpoznania postaci wielostawowej RF-dodatniej MIZS.

Ze względu na autozapalny charakter postaci układowej MIZS, markery serologiczne (RF, przeciwciała anty-CCP) mają małą wartość diagnostyczną dla tego podtypu MIZS.

Antygen HLA-B27 jest użytecznym biomarkerem genetycznym, wspomagającym rozpoznanie zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA) i łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS).

Przeciwciała przeciwjądrowe ANA, istotnie częściej występują w postaci skąpostawowej i są ważnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań MIZS w postaci zapalenia błony naczyniowej oka.

Wskaźniki procesu zapalnego: CRP, OB, parametry morfologii krwi stanowią rzeczywisty marker aktywności choroby w postaci uogólnionej i wielostawowej MIZS z dodatnim czynnikiem RF.

Ocena aktywności choroby przy zastosowaniu wskaźników reakcji zapalnej (CRP, OB) w 3 miesiącu leczenia koreluje z poprawą kliniczną i jest zgodna z koncepcją strategii „treat-to-target”, która zakłada pierwszą ocenę efektywności wprowadzonego leczenia po 3 miesiącu terapii. Normalizacja wyników markerów stanu zapalnego (CRP, OB) zachodzi szybciej, niż zostaną spełnione kliniczne kryteria remisji choroby.

Białko CRP jest lepszym i stabilniejszym niż OB markerem, odzwierciedlającym aktywność procesu zapalnego w MIZS.

Aleksandra Łobalska