

**BIULETYN SEKCJI
MŁODYCH REUMATOLOGÓW**

PTR

10/2014



MŁODZI REUMATOLODZY

Marcin Milchert

*Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie*



Koleżanki i Koledzy,

Sekcja Młodych Reumatologów PTR umożliwia konsolidację środowiska młodych reumatologów (definiowanych w Polsce jako poniżej 45 r.ż.), mówienie wspólnym głosem w celu rozwiązywania problemów młodych, a także promowanie działalności edukacyjnej i naukowej. Wśród planowanych aktywności sekcji znajdują się: współpraca naukowa międzyośrodkowa krajowa (proste badania naukowe), współpraca młodych reumatologów spoza ośrodków klinicznych, szukanie sponsorów na finansowanie stypendiów/ wyjazdów. Podczas ostatniego spotkania sekcji na Kongresie w Katowicach spotkaliśmy się z Prezesem PTR profesorem Eugeniuszem Kucharzem, który okazał nam wielką życzliwość. Będziemy zatem wnioskować o poparcie PTR dla naszych pomysłów np. umożliwienie uczestniczenia Młodym Reumatologom w Kongresach i Sympozjach organizowanych przez PTR na preferencyjnych warunkach jak to miało podczas kongresu CECR w Krakowie.

Zachęcamy Młodych Reumatologów z Polski do uczestniczenia w inicjatywach EULARU. Od niedawna w komitetach zajmujących się tworzeniem oficjalnych wytycznych i zaleceń musi obligatoryjnie brać udział członek EMEUNETU, czyli naszego europejskiego odpowiednika. Znacząco podnosi to znaczenie

organizacji Młodych Reumatologów w strukturach EULARU.

Rośnie liczba naszych członków i sympatyków, a coraz więcej osób przychodzi do nas z konkretnymi pomysłami i propozycjami. Aktywnych działaczy zapraszamy do przyłączenia się do Grupy Roboczej, o którą opiera się funkcjonowanie sekcji.

W niniejszym biuletynie pojawił się nowy dział. Są to streszczenia prac laureatów nagród PTR dla młodych reumatologów za najlepsze publikacje naukowe w ubiegłym roku. Gratulacje! O podobne nagrody będzie można ubiegać się w przyszłym roku.

Mamy również propozycję dla młodych reumatologów nie zajmujących się pracą naukową. Jeżeli ktoś natrudził się nad pracą poglądową konieczną do złożenia przed przystąpieniem do specjalizacji z reumatologii, a nie chce odłożyć jej do szuflady, to możemy wydrukować ją w następnym biuletynie.

Dysponujemy coraz szerszymi metodami komunikowania się i wymiany informacji. Na naszej nowej stronie na Facebooku możecie dowiedzieć się na temat naszej obecności w mediach. Tych, którzy chcą uczestniczyć lub być na bieżąco informowani o inicjatywach podobnych do Forum Młodych Reumatologów, zapraszamy do przyłączenia

się do Sekcji Młodych Reumatologów
Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego
(formularz zgłoszeniowy na stronie PTR).
Zachęcamy też do zapisywania się również do

EMEUNETU, co umożliwi otrzymywanie
informacji na temat inicjatyw Młodych
Reumatologów w Europie:
<http://emeunet.eular.org/>



pozdrawiam serdecznie,

Marcin Milchert

Przewodniczący Sekcji Młodych Reumatologów PTR

BIOSYMILARY- NOWA ERA LEKÓW CZY CZEKA NAS REWOLUCJA

dr Dorota Suszek, prof. dr hab. n med. Maria Majdan

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

W dniach 11-12 września 2014r. odbyła się w Dublinie konferencja na temat korzyści i zagrożeń związanych z zastosowaniem leków biopodobnych w reumatologii. Udział w tej konferencji wzięli przedstawiciele krajów azjatyckich i europejskich, w tym Polski.

Leki biologiczne są białkami produkowanymi przez żywe organizmy lub hodowle żywych komórek o złożonej budowie i dużej masie cząsteczkowej. Nie ma możliwości stworzenia identycznej kopii leku biologicznego stąd też tak szeroko dyskutowany jest problem skuteczności i bezpieczeństwa tych leków. Leki biopodobne nie mogą być traktowane jak leki generyczne, które są identyczną kopią cząsteczki leku oryginalnego. Ponadto mechanizm działania leków biologicznych jest bardzo złożony w przeciwieństwie do leków generycznych wpływających najczęściej na pewien etap przemian enzymatycznych.

Rejestracja leków biopodobnych przebiega według wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA). Wymaga jednak znacznie szerszego zakresu badań w porównaniu do chemicznych leków odtwórczych, między innymi przeprowadzenia badań przedklinicznych oceniających właściwości fizykochemiczne i biologiczne leku, ocenę farmakokinetyki i farmakodynamiki w porównaniu z lekiem referencyjnym,

uzyskanie pozytywnych wyników czterech faz badań klinicznych. Bardzo ważnym elementem jest ocena immunogenności oraz monitorowanie bezpieczeństwa, skuteczności i działań niepożądanych leku w trakcie leczenia (IV faza badań klinicznych). Podstawowym kryterium decydującym o rejestracji każdego leku przez EMA jest ocena stosunku korzyści do ryzyka. Cena leku nie jest argumentem decydującym o rejestracji leku. Spełnienie wszystkich wymagań stawianych przez EMA jest bardzo kosztowne ale niezbędne aby dać gwarancję, że lek biopodobny nie różni się w istotny sposób od oryginalnego leku biologicznego. Jednak pomimo tych obostrzeń wielu ekspertów ma wątpliwości czy należy stosować leki biopodobne argumentując, że nie można stworzyć identycznej kopii leku biologicznego. Różnice w budowie cząsteczki leku najczęściej dotyczą łańcuchów cukrowych. Z drugiej strony kolejne partie oryginalnych leków biologicznych mogą różnić się pomiędzy sobą. Przyczyną tych różnic może być np. zmiana pożywki, substancji stabilizującej czy sposobu oczyszczania białek. Stąd trudno czasami określić do której partii leku referencyjnego należy porównywać lek biopodobny. Również procedura badań i rejestracji leku biopodobnego jest co najmniej o połowę krótsza i zajmuje średnio 7-8 lat w

stosunku do czasu niezbędnego na wprowadzenie na rynek innowacyjnego leku biologicznego. Dużym problemem jest zamiana leków biologicznych i biopodobnych w trakcie terapii i brak możliwości sprawdzenia, który lek jest odpowiedzialny za możliwe działania niepożądane lub brak skuteczności leczenia. Z tego powodu nie zaleca się w trakcie leczenia zamiany leku biologicznego oryginalnego na biopodobny i odwrotnie. Korzyścią z wprowadzenia biosymilarów w reumatologii jest niższa cena leków biopodobnych, średnio o 20-30% w porównaniu do leków referencyjnych i związana z tym większa dostępność do leczenia biologicznego. Obecnie na całym świecie prowadzone są prace nad biosymilarami, najwięcej w Chinach, Indiach,

Korei Południowej oraz w Europie. Tworzone są biosymilary m.in. infliksimabu, rytuksymabu, etanerceptu, adalimumabu przez wiele firm farmaceutycznych, również tych zaangażowanych w produkcję oryginalnych leków biologicznych. Aktualnie w Unii Europejskiej jest zarejestrowany jeden lek biopodobny – cząsteczka CT-P13 będąca biosymilarem dla oryginalnego infliksimabu stosowanego w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Ze względu na pewne obawy związane z leczeniem lekami biopodobnymi trwają prace nad stworzeniem programu badającego immunogenność leków biopodobnych przy współpracy ośrodków prowadzących to leczenie.



Poniżej przedstawiamy Państwu nagrodzone przez PTR najlepsze prace naukowe, opublikowane w 2013 roku przez młodych członków PTR. Laureatom serdecznie GRATULUJEMY! A innych członków sekcji zapraszamy do udziału w kolejnych edycjach konkursu.

mgr biol. Urszula Skalska

Zakład Patofizjologii i Immunologii, Instytut Reumatologii w Warszawie

Urszula Skalska pracuje na stanowisku asystenta w Zakładzie Patofizjologii i Immunologii Instytutu Reumatologii w Warszawie. Prowadzi badania podstawowe nad funkcjonowaniem macierzystych komórek mezenchymalnych tkanki tłuszczowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Obecnie, pod opieką dr hab. Ewy Kontny, przygotowuje rozprawę doktorską dotyczącą tej tematyki. Jej zainteresowania immunologią miały swój początek na studiach magisterskich (Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego), podczas których zajmowała się badaniami nad regulatorowymi limfocytami T. Obecny dorobek mgr Skalskiej obejmuje prace oryginalne i przeglądowe oraz liczne doniesienia konferencyjne. Ponadto, kierowała ona własnym grantem badawczym finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki oraz współpracowała w ramach kilku innych projektów (polskich i europejskich) z zakresu reumatologii eksperymentalnej i immunologii. Jej praca prezentowana w tym numerze Biuletynu otrzymała nagrodę Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego za najlepszą publikację o tematyce reumatologicznej w roku 2013.

MEZENCHYMALNE KOMÓRKI MACIERZYTE TKANKI TŁUSZCZOWEJ W RZS

Mezenchymalne komórki macierzyste tkanki tłuszczowej (ASC) posiadają właściwości regeneracyjne i immunomodulacyjne, co sprawia, że bada się ich zastosowanie w terapii chorób autoimmunizacyjnych, między innymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)[1]. Niewiele jak dotąd wiadomo na temat wpływu środowiska stawu reumatoidalnego na ASC, a wyniki stosowania

tych komórek w terapii RZS nie są jednoznaczne [2-4]. W związku z tym, podjęto badania, których celem było scharakteryzowanie ASC zlokalizowanych w miejscu gdzie toczy się stan zapalny, tj. w ciele tłuszczowym Hoffy znajdującym się w ścisłym sąsiedztwie błony maziowej w stawie kolanowym. Reumatoidalne ASC z ciała Hoffy (AAT-ASC) porównano *in vitro* z ASC

pochodzącymi z podskórnej tkanki tłuszczowej (ScAT-ASC). Efektem tych badań jest publikacja pt. „Comparison of phenotype, chondrogenic and osteogenic potential of rheumatoid mesenchymal stem cells derived from articular and subcutaneous adipose tissue – the role of adipocytokines” [5].

W niniejszej pracy oceniono fenotyp oraz potencjał chondrogeniczny i osteogeniczny ASC wyizolowanych z tkanki tłuszczowej pobieranej od chorych na RZS w czasie operacji wymiany stawu kolanowego. Ponadto, analizowano wpływ wybranych czynników tworzących mikrośrodowisko stawu reumatoidalnego na potencjał regeneracyjny ASC. Wśród nich znalazły się, między innymi: czynnik martwicy nowotworów (TNF) oraz adiponektyna o niskiej i o wysokiej masie cząsteczkowej. Dobór czynników do stymulacji ASC wynikał z roli jaką związki te odgrywają w RZS. TNF jest kluczową dla patogenezы RZS cytokiną o plejotropowym działaniu prozapalnym, wydzielaną nie tylko przez błonę maziową oraz komórki układu odpornościowego, ale także przez tkankę tłuszczową, w tym ciało Hoffy [6,7].

Adiponektyna, poza działaniem metabolicznym, wpływa także na układ odpornościowy i postuluje się, iż odgrywa rolę w chorobach autoimmunizacyjnych, między innymi w RZS [8-10]. Występuje ona w kilku izoformach: izoforma o niskiej masie cząsteczkowej zdaje się posiadać właściwości przeciwzapalne, a izoforma o wysokiej masie cząsteczkowej – prozapalne [11,12]. Stężenia TNF i adiponektyny w płynie stawowym i surowicy chorych na RZS przewyższają te u chorych na ChZS oraz u ludzi zdrowych [7,13].

W prezentowanej pracy wykazano, że AAT-ASC i ScAT-ASC posiadają taki sam fenotyp charakteryzujący się obecnością cząsteczek powierzchniowych CD105, CD90 i CD73, brakiem markerów leukocytarnych (CD14, CD19, CD45) i niską ekspresją białka CD34.

Pomimo takiego samego fenotypu, AAT-ASC i ScAT-ASC różniły się potencjałem regeneracyjnym oraz reaktywnością na TNF i izoformy adiponektyny. Co ciekawe, to ASC z wewnątrzstawowej tkanki tłuszczowej wykazywały wyższy potencjał chondrogeniczny i osteogeniczny *in vitro*, pomimo, że pochodzą z tkanki bezpośrednio kontaktującej się z błoną maziową objętą stanem zapalnym. TNF hamował chondrogenezę komórek ASC z obu tkanek, zaś jego wpływ na osteogenezę był złożony: wzmacniał ekspresję wczesnych markerów osteogenezы (Runx2 i BMP-2), zaś obniżał ekspresję osteopontyny będącej późnym markerem osteogenezы. Ponadto, nasze wyniki sugerują, że TNF silniej wpływa na AAT-ASC niż na ScAT-ASC. Biorąc pod uwagę fakt, że ciało Hoffy prawdopodobnie znajduje się pod wpływem wyższych stężeń TNF niż podskórna tkanka tłuszczowa, może to oznaczać, że *in vivo* właściwości regeneracyjne AAT-ASC są hamowane silniej niż ScAT-ASC, pomimo ich większego potencjału chondro- i osteogenicznego zaobserwowanego przez nas *in vitro*. Wpływ adiponektyny na potencjał regeneracyjny ASC był nieznaczny, jednak przeprowadzone badania sugerują, że zależnie od lokalizacji (tkanka tłuszczowa podskórna *versus* wewnątrzstawowa), ASC różnią się wrażliwością na działanie izoform adiponektyny. Izofорма o wysokiej masie cząsteczkowej nieznacznie wzmacniała ekspresję białek związanych z chondrogenezą w AAT-ASC. W późniejszych naszych badaniach okazało się też, że ta izoforma jest silnym stymulatorem aktywności sekrecyjnej AAT-ASC [14].

Prezentowane w omawianej publikacji wyniki przede wszystkim zwracają uwagę na fakt, że populacja ASC mająca za zadanie odbudowę tkanek, w przebiegu RZS może działać niewydajnie ze względu na wysokie stężenia TNF upośledzającego procesy chondro- i

osteogenezy. Poza tym, adiponektyna wysokocząsteczkowa, może modyfikować funkcje reumatoidalnych ASC z

wewnątrzstawowej tkanki tłuszczowej, co zostało potwierdzone przez późniejsze nasze eksperymenty.

Piśmiennictwo

[1] Ra JC, Kang SK, Shin IS. et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med* 2011; 9: 181

[2] Liang J, Li X, Zhang H. et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA. *ClinRheumatol* 2012; 31: 157-61

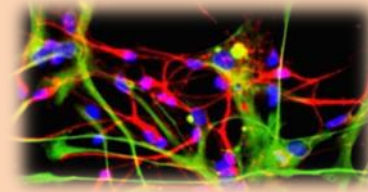
[3] Wang L, Wang L, Cong X. et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 3192-202

[4] Lee H, Lim S, Chung I. et al. Preclinical efficacy and mechanisms of mesenchymal stem cells in animal models of autoimmune diseases. *Immune Network* 2014; 14: 81-8

[5] Skalska U, Kontny E. Comparison of phenotype, chondrogenic and osteogenic potential of rheumatoid mesenchymal stem cells derived from articular and subcutaneous adipose tissue – the role of adipocytokines. *Centr Eur J Immunol* 2013; 38: 62-9

[6] Kontny E, Plebanczyk M, Lisowska B. et al. Comparison of rheumatoid articular adipose and synovial tissue reactivity to proinflammatory stimuli: contribution to adipocytokine network. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 262-7

[7] Kontny E, Prochorec-Sobieszek M. Articular adipose tissue resident macrophages in



rheumatoid arthritis patients: potential contribution to local abnormalities. *Rheumatology* 2013; 52: 2158-67

[8] Neumann E, Frommer K, Vasile M. et al. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *ArthritisRheum* 2011; 63: 1159-69

[9] Maciejewska-Stelmach J, Śliwińska-Stańczyk P, Łączki J. Znaczenie leptyny w układowych zapalnych chorobach tkanki łącznej. *Reumatologia* 2007; 45: 219-24

[10] Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *EndocrRegul* 2009; 43: 157-68

[11] Song H, Chan J, Rovin B. Induction of chemokine expression by adiponectin in vitro is isoform dependent. *Transl Res* 2009; 154: 18-26

[12] Neumeier M, Weigert J, Schaffler A. et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J LeukBiol* 2006; 79: 803-8

[13] McNearney T, Baethge B, Cao S. et al. Excitatory amino acids, TNF- α , and chemokine levels in synovial fluids of patients with active arthropathies. *ClinExpImmunol* 2004; 137: 621-7

[14] Skalska U, Maśliński W, Kontny E. High molecular weight adiponectin and tumor necrosis factor- α influence rheumatoid adipose-derived mesenchymal stem cells function. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(Suppl 1): A29

RELATIONSHIP BETWEEN RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY AND ANTITHYROID ANTIBODIES PRESENCE

Dr n. med. Arkadiusz Koszarny

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Zagadnienie występowania autoprzeciwciał narządowo swoistych, szczególnie przeciwtarczycowych, w chorobach reumatycznych jest opisywane w piśmiennictwie od dawna, natomiast stosunkowo niewiele wiadomo na temat ich znaczenia klinicznego. Publikacja „Relationship between rheumatoid arthritis activity and antithyroid antibodies presence” w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej (2013; 123:394-400) ukazuje, iż obecność przeciwciał przeciwtarczycowych i aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) mogą być wzajemnie powiązane. Badanie przeprowadzono na grupie 75 chorych na RZS. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy mianem przeciwciał przeciwkotyreoperoksydazie tarczycowej

(anty-TPO) a wskaźnikami DAS28 oraz przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie a OB i CRP. Obecnie przeciwciała anty-TPO uznawane są za niezależny czynnik podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS, co pozostaje w związku z wykazaną w badaniu zależnością odnośnie CRP-klasycznego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W dobie wielu leków biologicznych dostępnych w leczeniu RZS oraz biorąc pod uwagę aktualne rekomendacje stosowania metotreksatu należy pamiętać, że leki mogą wpływać na produkcję autoprzeciwciał oraz istotnie zmniejszać aktywność choroby. Opublikowane wyniki mogą być pomocne we właściwej całościowej ocenie klinicznej chorych na RZS.



NASZE PUBLIKACJE

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA CYKLOFOSFAMIDU W LECZENIU CHORÓB REUMATYCZNYCH

Patryk Woytala, Ewa Morgiel, Anna Łuczak, Katarzyna Czesak-Woytala, Piotr Wiland

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Wrocław



Cyklofosfamid (CTX) jest lekiem cytotoksycznym z grupy leków alkilujących, stosowanym w leczeniu przewlekłych chorób reumatycznych o charakterze układowym. Pomimo ciągłego postępu w terapii chorób reumatycznych oraz ograniczeń w stosowaniu wynikających z licznych działań niepożądanych, CTX jest lekiem szeroko stosowanym od ponad trzech dekad o udowodnionej skuteczności.

Celem niniejszej pracy była retrospektywna analiza występowania wczesnych działań niepożądanych przy zastosowaniu dożylnych wlewów CTX u pacjentów z wybranymi chorobami reumatycznymi.

CTX ma działanie immunosupresyjne, cytotoksyczne i przeciwzapalne. CTX może być podawany zarówno dożylnie jak i doustnie w postaci nieaktywnej cytostatycznie. Dawka doustna zwykle podawana jest codziennie,

natomiast dożylnie podaje się lek najczęściej w postaci pulsów co 3-4 tygodnie.

W reumatologii lek jest najczęściej stosowany w zapaleniu kłębuszków nerkowych (najczęściej w przebiegu tocznia układowego), zapaleniu naczyń pierwotnym lub wtórnym (szczególnie gdy przebiega z owrzodzeniami skóry), opornym na wysokie dawki kortykosterydów zapaleniu wielomięśniowym, chorobie śródmiąższowej płuc (np. w przebiegu twardziny układowej), nadciśnieniu płucnym w twardzinie układowej, w tzw. katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym czy amyloidozie. Jednym z bezwzględnych wskazań do podania CTX jest zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego. Ponadto cyklofosfamid stosuje się często jako lek drugiego rzutu w przypadku braku skuteczności innych leków.

CTX wykazuje istotną krótko- i długoterminową toksyczność a najczęstsze działania niepożądane to: supresja szpiku (pancytopenia, leukopenia, trombocytopenia), zwiększona podatność na zakażenia, hiponatremia, zaburzenia czynności gonad, jałowe krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, zaparcia, biegunka).

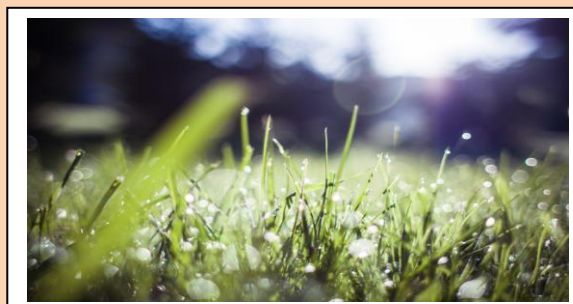
W Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od października 2007 do grudnia 2010 roku prowadzone było badanie bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamid, którym objęto 65 pacjentów (17 mężczyzn, 48 kobiet). Badanie dotyczyło oceny wczesnych działań niepożądanych związanych z podawaniem CTX.

Spośród wszystkich badanych pacjentów u 40 (co stanowi ponad 60% z wszystkich badanych pacjentów), z tego u 7 z 17 mężczyzn (40%) i u 33 z 48 kobiet (70%) stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego wczesnego działania niepożądanego CTX. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nudności: 19 chorych (29% ze wszystkich pacjentów), infekcje: 17 (26%), wymioty: 11 (17%), bóle brzucha: 7 (11%). W przypadku zaburzeń obrazu morfologii u 3 pacjentów wystąpiła niedokrwistość (Hb <10g/dl, stwierdzona podczas 4-6 hospitalizacji), u

jednego pacjenta wystąpiła leukopenia (<4 tys./ μ L, stwierdzana podczas 4 kolejnych hospitalizacji) oraz u jednego pacjenta wystąpiła pancytopenia (Hbg<10g/dL, leukocyty <4 tys./ μ L, limfocyty <1,5 tys./ μ L, płytki krwi <150tyś./ μ L), która była powodem przerwania stosowania CTX. U 3 chorych wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego 1 stopnia wg klasyfikacji zaproponowanej przez Drollera i wsp.

Wśród infekcji wyróżniono: zakażenie skóry (7 pacjentów), zapalenie górnych dróg oddechowych (6), zakażenie układu moczowego (5), zapalenie dolnych dróg oddechowych (3), infekcja Herpes Zoster (2), infekcyjne zapalenie stawu: (1).

U wszystkich pacjentów terapia CTX prowadziła do poprawy stanu ogólnego wyrażonego między innymi istotnym statystycznie spadkiem OB i CRP. Przy coraz większej wiedzy na temat działania CTX pozostaje on bezpieczną terapią licznych schorzeń reumatycznych, szczególnie dla pacjentów z ciężkimi lub opornymi na inne leczenie chorobami układowymi. Przy stosowaniu CTX należy jednak zawsze pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych jak pancytopenia lub krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. CTX pozostaje terapią o udowodnionej skuteczności.



CHOROBA ZWIĄZANA Z IgG4-

CZY TO CAŁKIEM TAKA NOWA CHOROBA?

Agata Sebastian

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Wrocław



Choroba związana z IgG4 (IgG4- related disease, IgG4-RD) należy do zaburzeń, w których dochodzi do nieprawidłowego pobudzenia limfocytu T i B oraz hyper-IgG4-gammaglobulinemii. Dotychczas IgG4-RD można było spotkać w piśmiennictwie pod wieloma nazwami m.in.: systemic IgG4 related plasmacytic syndrome (SIPS), IgG4 syndrome, IgG4-associated disease, IgG4-related systemic disease, IgG4-related sclerosing disease, IgG4-related systemic sclerosing disease, IgG4-related autoimmune disease, hyper-IgG4 disease, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome.

Ponieważ jest to dość nowa jednostka choroby, wydawało się dotychczas, że występująca głównie w krajach azjatyckich, czego nie potwierdziły obserwacje kliniczne i badania genetyczne, na tego rocznym Eulerze, który odbył się w Paryżu w czerwcu tego roku, pojawiły się sesje poświęcone IgG4-RD. Choroba jest zaliczana do choroby układowej, w której może dochodzić do zajęcia większości narządów. Nie opisywano jedynie zajęcia tkanki mózgowej. A do najczęstszej lokalizacji choroby należą gruczoły łzowe i ślinowe oraz trzustka, stąd IgG4-RD należy do kryteriów wykluczenia w autoimmunologicznym zespole suchości. Nieprawidłowe pobudzenie limfocytów oraz ich nieprawidłowa apoptoza doprowadzają do tworzenia się charakterystycznych nacieków w zajętych organach, złożonych głównie z limfocytów i

plazmacytów ze zwiększonym odsetkiem komórek IgG4 (ich nasilenie zależy od lokalizacji narządowej). Do innych zmian histopatologicznych zalicza się: włóknienie o charakterze „plecionki” (storiform)- pojawiające się już we wczesnej fazie choroby, zapalenie żył o charakterze okluzji, eozynofilię. Nie spotyka się tutaj cech martwicy i ziarniniaków. Należy jednak pamiętać, że nie zawsze wszystkie charakterystyczne zmiany histopatologiczne IgG4-RD obserwujemy we wszystkich organach i ich charakter zależy w dużej mierze od zajętego narządu, stąd w 2011 roku wyróżniono postacie: wysoko wskazująca na IgG4-RD, prawdopodobną IgG4-RD i zmiany histopatologiczne nie odpowiadające dostatecznie rozpoznaniu IgG4. Do innych pomocnych cech w rozpoznaniu IgG4-RD należy oznaczenie stężenia IgG4 w surowicy, które jednak nie zawsze jest podwyższone (według niektórych autorów nawet u 40% chorych) oraz oznaczenie stężenia IgE w surowicy. W IgG4-RD nie dochodzi do produkcji specyficznych przeciwciał w tym skierowanych przeciwko antygenowi-SSA lub SSB, jak ma to miejsce w innych układowych chorobach tkanki łącznej. Jeśli takie przeciwciała się pojawiają powinno się myśleć o współwystępowaniu IgG4-RD z inną układową chorobą tkanki łącznej. Ponieważ jedną z najczęstszych lokalizacji jest głowa i szyja, w tym duże gruczoły ślinowe,

stąd zawsze w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zespół Sjögrena. Wydaje się jak podaje prof. Stone, że dla IgG4-RD bardziej typowe jest zajęcie ślinianek podżuchwowych niż przyusznych oraz izolowane powiększenie gruczołów ślinowych. Do spektrum IgG4-RD mogą należeć także jednostki chorobowe dotychczas rozpoznawane jako: choroba Mikulicza, guz Küttnera, zapalenie gruczołu tarczowego Riedla, autoimmunologiczne zapalenie trzustki (typ 1), pseudogruzy (w tym oczodołu, zatok obocznych nosa, jamy brzusznej), włóknienie śródpiersia, stwardnienie krezki, włóknienie pozaotrzewnowe (choroba Ormonda), nietypowe zapalenia i nacieki aorty, tętniaki aorty o podłożu zapalnym, pseudochłoniaki skóry, przerost opon mózgowo-rdzeniowych (idiopathic hypertrophic pachymeningitis), idiopatyczne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, idiopatyczne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek związane z hipokomplementem i depozytami, idiopatyczne włóknienie szyjki, eosinophilic angiocentric fibrosis, multifocal fibrosclerosis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis.

W terapii zwraca uwagę dobra reakcja na stosowane glikokortykoidy (GKS), a w przypadku ich niepełnej odpowiedzi

rituksimabu, który najprawdopodobniej nie działa jedynie na limfocyty B ale również na dotychczas nie opisywaną szeroko-subpopulację limfocytów T. W dostępnym piśmiennictwie donoszono także o wykorzystaniu innych leków immunosupresyjnych w tym cyklofosfamidu; Brak jednak szerokich obserwacji klinicznych nie pozwala na stworzenie ujednoczonych wytycznych terapeutycznych, stąd przyjmuje się w leczeniu schematy postępowania z krajów Azji opierające się głównie na GKS. Jako biomarker aktywności IgG4-RD bierze się pod uwagę plazmoblasty, mające najprawdopodobniej znaczenie w patomechanizmie choroby.

Podsumowując: IgG4-RD należy do bardzo ciekawych, mało poznanych jednostek chorobowych związanych z nieprawidłowym pobudzeniem i funkcją limfocytów, podobnie jak ma to miejsce w innych układowych chorobach tkanki łącznej. W chwili obecnej nie ma wskazań by sądzić iż choroba występuje tylko lub głównie w krajach azjatyckich. Od 2011r istnieją kryteria diagnostyczne IgG4-RD stworzone w USA opierające się na lokalizacji zajętych narządów, obrazie klinicznym, zmianach histopatologicznych i stężeniu IgG4 w surowicy.

Piśmiennictwo:

1. Reder L i wsp. *Clinical Manifestations of IgG4-Related Disease in the Pharynx: Case Series and Review of the Literature. Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014 Sep 9.

2. Brito-Zerón P i wsp. *The clinical spectrum of IgG4-related disease. Autoimmun Rev.* 2014 Aug 22.

3. Stone JH i wsp. *Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its*

individual organ system manifestations. Arthritis Rheum. 2012 Oct.

4. Deshpande V i wsp. *Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol.* 2012 Sep.

5. *EULAR 2014: Stone JH- HOT Session 9 - IgG4 associated diseases, Reise P- Chronic periaortitis and IgG4 related diseases - Case 2 presentation: IgG4-related disease, Zwerina J- Chronic periaortitis and IgG4 related diseases -*

Case 2 discussion: IgG4-related disease: a clinical and therapeutic overview , Palmisano A- Idiopathic retroperitoneal fibrosis and inflammatory abdominal aorta aneurysm,

Vaglio A- Chronic periaortitis: diagnosis and treatment, Fernández-Codina A- IgG4-RD Spanish register: clinical and epidemiological features.

