

REUMATIZAM

Volumen 56

Broj 1

Godina 2009.



UDK 616-002.77:061.2(497.13-25)(0)"540.2"

ISSN 0374-1338

Izdavač - Publisher
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

Urednici - Editors

Drago Čop (1954.-1963.) ♦ Theodor Dürriegl (1963.-1990.) ♦ Ivo Jajić (1991.-1998.)

Glavni i odgovorni urednik - Editor-in-Chief

Goran Ivanišević

Urednički odbor - Editorial Board

Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Božidar Čurković, Simeon Grazio, Goran Ivanišević, Zrinka Jajić, Ladislav Krapac, Ivan Malčić, Želimir Maštrović, Jadranka Morović-Vergles, Porin Perić, Tonko Vlak

Urednički savjet - Editorial Council

Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürriegl, Miljenko Grgić, Ivo Jajić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

UPUTE AUTORIMA

REUMATIZAM, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrte, vijesti i druge priloge, napisane hrvatskim ili engleskim jezikom, uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni drugdje. Radovi i prilozi šalju se na adresu:

dr. Goran Ivanišević

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

g_ivanisevic@hotmail.com

Upute autorima usklađene su s tekstom: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Eng J Med* 1997;336:309-15.

Cijeli tekst u Word formatu s priložima treba poslati na CD-u ili elektroničkom poštom s tri računalna ispisa (veličina slova 12 točaka) na papiru veličine A4, najviše 30 redaka po stranici s lijevim bijelim rubom veličine 4 cm. Treba izbjegavati kratice, osim onih mjernih jedinica. Nije dopušteno koristiti sjenčanje, okvire, podcrtavanja i slično.

Uvodnik i radovi mogu imati do 15, a ostali prilozi do 6 stranica. Treba pisati jasno i sažeto.

Prva stranica sadrži kratak i jasan NASLOV RADA na hrvatskom i engleskom jeziku, imena i prezimena autora, puni naziv i adresu ustanove autora, a na dnu stranice adresu autora s kojim će komunicirati Uredništvo i gdje se mogu tražiti posebni otisci.

Druga stranica sadrži naslov rada, SAŽETAK na hrvatskom i engleskom jeziku opsega do 150 riječi (13 redaka) te 3-5 ključnih riječi na hrvatskom i engleskom jeziku. Sažetak sadrži prikaz problema - svrhe rada, metodu, bitne rezultate (po mogućnosti brojčano izražene) i osnovne zaključke.

Treća stranica sadrži naslov rada i UVOD koji prikazuje bit problema, svrhu istraživanja i što je do sada učinjeno na tom području.

MATERIJAL I METODA RADA sadrži raspodjelu materijala i sažet opis primijenjene metode koji omogućuje ponavljanje istraživanja. Metoda iz literature se ne opisuje nego se na nju upućuje.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA su zorno prikazani i statistički obrađeni. Pri izražavanju kvantitativnih veličina treba rabiti jedinice SI sustava i decimalni zarez.

RASPRAVA sadrži opis problema dotičnog istraživanja, tumačenje rezultata i njihovu usporedbu s onima iz literature.

ZAKLJUČCI se izvode na temelju vlastitih rezultata, odvojen od rasprave.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Svaka TABLICA, pisana na posebnom listu papira, sadrži naziv rada, redni broj i naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Tablica mora biti pregledna i jednostavna.

SLIKE se prilažu u obliku crteža ili sjajnih fotografija, po mogućnosti crno-bijelih. Crteži, izrađeni tušem na bijelom ili paus papiru, prilažu se izvorno, a preslici uz preslike teksta rada. Na posebnom listu papira treba napisati naslov rada, redosljed slike i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poledini slike treba napisati naslov rada, redni broj i označiti njezin vrh. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem njihova izdavača i autora. Ako se dostavljaju elektronički, slike i crteži moraju biti u TIFF formatu, najmanje širine 85 mm i najmanje razlučivosti 300 dpi.

LITERATURA se piše na posebnom listu papira i navodi rednim brojem pojave u tekstu rada. Ako rad ima do šest autora navode se sva imena, a kod sedam i više autora imena prva tri, dok se za ostale napiše *i sur.* Časopise treba prikazati skraćenicom koja se rabi u *Index Medicus*.

Članak u časopisu: Kranjc I. Autoantitijela i autoimune reumatološke bolesti. *Reumatizam* 1997;45(1):5-12.

Članak u zborniku/poglavlje u knjizi: Dürriegl T. Reumatologija. U: Živković R, Oberiter V, Vrhovac B, ur. *Povijest internističkih struka u Hrvatskoj*. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 1998:105-116.

Knjiga/monografija: Dürriegl T, Ivanišević G. *Reumatologija u Hrvatskoj*. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a. 2005:1-222.

Urednik: Malčić I, ur. *Reumatske bolesti dječje dobi*. Zagreb: Školska knjiga.

Magisterij/disertacija: Ivanišević G. *Procjena raširenosti upalnih bolesti u Hrvatskoj*. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 1992:1-58.

Uz rad treba priložiti pismenu izjavu da nije objavljen ili prihvaćen za tisak drugdje te da su svi autori upoznati s cjelokupnim sadržajem rada.

Svaki rad šalje se anonimno dvojici recenzenata. Preslik njihova mišljenja vraća se anonimno autoru. Autor je obavezan uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

Radovi se ne objavljuju redosljedom prispjeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim priložima predstavljaju mišljenje autora. Rukopisi se ne vraćaju.

Sadržaj iz časopisa REUMATIZAM može se preuzeti uz navod *Preuzeto iz Reumatizma*.

Časopis REUMATIZAM se indeksira u *Index Medicus*.

REUMATIZAM

Volumen 56

Broj 1

Godina 2009.

SADRŽAJ

UVODNIK

- Hans Georg Fassbender,
Carola Meyer-Scholten, Kati Zorn*
Klinička slika reumatoidnog artritisa
- kompleks triju neovisnih mehanizama 5

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI

- Vjollca Sahatçiu-Meka, Remzi Izairi,
Sylejman Rexhepi, Suzana Manxhuka-Kerliu*
Comparison of seronegative
and seropositive rheumatoid arthritis
with regard to some clinical characteristics 8
- Marijana Škifić, Katarina Štingl,
Renata Žunec, Zorana Grubić*
Raznovrsnost produženih haplotipova
gena HLA-B*27 u Hrvatskoj 17
- Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić*
Dermatoglyphics of digitopalmar complex
in forty male patients affected by
rheumatoid arthritis - quantitative analysis 25

PRIKAZ BOLESNIKA

- Krešimir Galešić, Ingrid Prkačin,
Miroslav Tišljar, Jadranka Morović Vergles*
Bubrežne promjene
u bolesnika s reumatoidnim artritismom 30

STRUČNI RADOVI

- Marija Glasnović, Dražen Bedeković,
Ivica Bošnjak, Aleksandar Včev, Marija Jelić*
Artritis u sklopu paraneoplastičnog sindroma
- put do rane dijagnoze neoplazme?
- Prikaz bolesnika 36
- Marko Barešić, Branimir Anić*
Kapilaroskopija - nedovoljno poznata
i nedovoljno iskorištena metoda u reumatologiji 41

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO 45

OSVRTI 46

PRIKAZI KNJIGA 53

CONTENTS

EDITORIAL

- Hans Georg Fassbender,
Carola Meyer-Scholten, Kati Zorn*
The clinical picture of rheumatoid arthritis
- the complex of three independent mechanisms 5

ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

- Vjollca Sahatçiu-Meka, Remzi Izairi,
Sylejman Rexhepi, Suzana Manxhuka-Kerliu*
Usporedba seronegativnog
i seropozitivnog reumatoidnog artritisa
u odnosu na izvjesne kliničke karakteristike 8
- Marijana Škifić, Katarina Štingl,
Renata Žunec, Zorana Grubić*
The diversity of extended gen haplotypes
HLA-B*27 in Croatia 17
- Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić*
Dermatoglyphi digitopalmarnog kompleksa
u četrdesetorice muških bolesnika oboljelih od
reumatoidnog artritisa - kvantitativna analiza 25

CASE REPORT

- Krešimir Galešić, Ingrid Prkačin,
Miroslav Tišljar, Jadranka Morović Vergles*
Renal involvement
in patients with rheumatoid arthritis 30

PROFESSIONAL PAPERS

- Marija Glasnović, Dražen Bedeković,
Ivica Bošnjak, Aleksandar Včev, Marija Jelić*
Arthritis in paraneoplastic syndrome
- a way to early cancer diagnosis?
- A case report 36
- Marko Barešić, Branimir Anić*
Capillaroscopy - an insufficiently known
and underused method in rheumatology 41

CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY 45

REVIEWS 46

BOOK REVIEWS 53

VIJESTI	55	NEWS
IN MEMORIAM	56	IN MEMORIAM
SKUPOVI	57	MEETINGS
ISPRAVCI	58	CORRECTIONS



Centar za patologiju reumatskih bolesti Sveučilišnih klinika "Johannes Gutenberg"
Breidenbacherstr. 13 ♦ 55116 Mainz ♦ SR Njemačka

KLINIČKA SLIKA REUMATOIDNOG ARTRITISA - KOMPLEKS TRIJU NEOVISNIH MECHANIZAMA

THE CLINICAL PICTURE OF RHEUMATOID ARTHRITIS - THE COMPLEX OF THREE INDEPENDENT MECHANISMS

Hans Georg Fassbender ♦ Carola Meyer-Scholten ♦ Kati Zorn

Sažetak

Shvaćanje o upalnoj bolesti kao jedino odgovornoj za složenu kliničku sliku reumatoidnog artritisa (a o čemu svjedoči i sám naziv bolesti) zapravo ne odgovara činjenicama. Naprotiv, našli smo i potvrdili postojanje triju, naoko međusobno neovisnih mehanizama, i tek njihova kombinacija može objasniti ukupnu klinič-

ku sliku reumatoidnog artritisa. To su: 1. imunološki sinovitis, odgovoran za bol, otekline i zakočenost; 2. onkološki proces ("tumor-like proliferation"), odgovoran za razaranje zglobova; 3. primarno nekrotizirajući proces, odgovoran za (kadšto smrtonosna) razaranja u srcu i krvnim žilama.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, sinovitis, "tumor-like proliferation", primarni nekrotizirajući proces

Summary

The assumption of inflammation as the only cause of the complex clinical picture of rheumatoid arthritis does not correspond to facts. We have found and proven the existence of three seemingly unconnected mechanisms, and only their combination can account for the general clinical picture of rheumatoid arthritis. They

are: 1. immunologic synovitis, responsible for pain, swelling and stiffness; 2. oncological process ("tumor-like proliferation"), responsible for the destruction of joints; 3. Primary necrotizing process, responsible for the (sometimes lethal) destructions in the heart and blood vessels.

Key words

rheumatoid arthritis, synovitis, tumor-like proliferation, primary necrotizing process

Bolesnik s reumatoidnim artritismom ne trpi samo bolove u zglobovima i tetivama, već ga posebice sputava sve veće ograničenje gibljivosti zbog napredujućeg razaranja zglobova. Reumatoidni artritis može imati i razmjerno dobroćudan tijek, pa se dogodi da proces na zglobovima jednog dana "izgori". No, zbog afekcije srca i krvnih žila bolest može poprimiti maligni karakter, pa čak prouzročiti smrtni ishod: mogu nastati opstrukcije arterija, pa i "srčani infarkti" bez odgovarajućih rizičnih čimbenika.

Reumatoidni se artritis sve do današnjih dana *per definitionem* smatra upalnom bolešću. Upala se drži "odgovornom" za bol, otekline, destrukcije krvnih žila i srčane infarkte, ali se pritom ne uzima u obzir kako postoje i reumatske bolesti s daleko jačim upalnim procesom u kojima doduše zglobovi bolno otiču ali ne bivaju razoreni, i pri kojima nikad ne dolazi do opstrukcije krvnih žila i infarkta.

Temeljnim je istraživanjima, dakle, zadatak da otkriju mehanizme odgovorne za kompleksnu kliničku sliku reumatoidnog artritisa i time pridonesu iznalaženju učinkovita liječenja.

Budući da reumatoidni artritis obično počinje vrlo postupno, ne može se očekivati da će "trenutne slike" iz različitih stadija bolesti pružiti uvid u mehanizme koji određuju njezin karakter.

"Centar za patologiju reumatskih bolesti" u Mainzu koji se kao jedina ustanova te vrste u svijetu već godina bavi strukturnim istraživanjem reumatskih bolesti (za to je i zadužen od *Svjetske zdravstvene organizacije*), kao glavni si je zadatak postavio analizu mehanizama koji su uključeni u procese u reumatoidnom artritisu. U tu je svrhu trebalo prikupiti znatan materijal reumatoidnoga tkiva, kako bi se od spomenutih "trenutnih snimaka" mogao sastaviti "film" koji će otkriti te meha-

nizme. Kako bismo postigli cilj, u Centru smo godinama (besplatno, ali s vrlo iscrpnom dokumentacijom) provodili istraživanja, a dobili smo vrlo dobro dokumentirane materijale od finskih, njemačkih, švicarskih i austrijskih klinika, kao i od privatnih ortopedskih zavoda.

Imunološka upala, kao značajka reumatoidnog artritisa, odvija se u sinovijalnom tkivu kao sterilni, abakterijski sinovitis. Njegovi su klinički znaci bol, otekлина i zakočenost, prije svega u malim zglobovima šaka i stopala. Ali pritom težište nije u simptomatici bola, već u razaranju zglobova, a mogu biti zahvaćeni svi zglobovi bez iznimke (1).

Polazeći samo od kliničke simptomatike, može se pretpostaviti kako je upalni proces odgovoran i za razaranje zglobova. No, ta se pretpostavka ne može potpuno prihvatiti, jer su naša dugogodišnja opažanja pokazala kako ima upalâ zglobovâ s daleko aktivnijim upalnim procesom, kao što su reumatska vrućica ili reaktivni artritis, u kojima ne dolazi do razaranja zglobnih ploha. To se može objasniti time što zglobovu hrskavicu štiti niz inhibitora (primjerice tkivni inhibitori metaloproteinaza, slobodni receptori ili alfa-2-makroglobulin) od djelovanja proteaza, ali i od citokina kao što su TNF-alfa i interleukin 1 (2).

Postavlja se, dakle, pitanje: kako nastaje tako teško oštećenje zglobova u reumatoidnom artritisu? "Centar za patologiju reumatskih bolesti" posjeduje oko 90.000 uzoraka tkiva bolesnika s različitim reumatskim bolestima, uz njihovu kliničku dokumentaciju. Tek nakon što smo pretražili uzorke zglobnih tkiva od oko 5000 reumatoidnih bolesnika, naišli smo na osebujni proces koji nas je iznenadio. Nasuprot dosad uvriježenim predodžbama, našli smo kompaktno, tumoru slično bujanje velikih stanica koje potječu od sinovijalnog tkiva. Pritom je presudno da te stanične nakupine napuštaju unutarnju ovojniju zgloba i prelaze na hrskavicu (slika 1). One razorno prodiru ne samo u hrskavicu, već i susjednu kost (slika 2). Te agresivne stanične nakupine, koje je *Njemački centar za istraživanje raka* nazvao "tumor-like proliferation" (tumoru slično bujanje), nose u sebi brojne proteolitičke enzime (kolagenaze, stromelizin, katepsin B, L i K) što u vrlo kratkom vremenu otapaju matriks hrskavice i kosti. U toj destruktivnoj fazi spomenuta je stanična nakupina kompaktna i homogena; nema ni upalnih stanica ni osteoklasta. Oni se pojavljuju tek kasnije, u fazi reparacije (koja slijedi nakon destruktivne) kada se oblikuje trajni panus koji više ne predstavlja opasnost za hrskavicu.

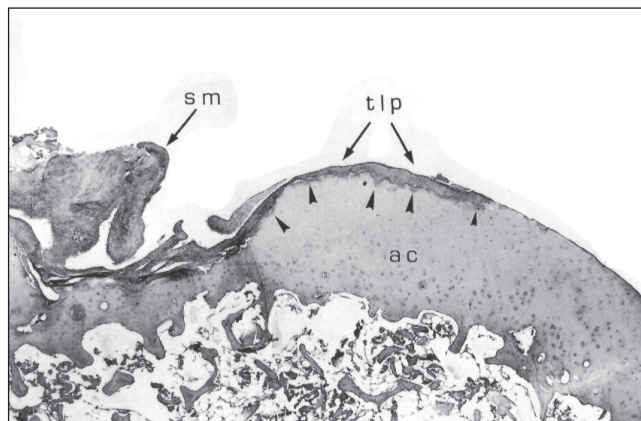
Time smo konačno otkrili proces koji nije odgovoran za bolove, nego je odgovoran za razaranje zglobova. Nakon što smo analizirali "film" zglobnog procesa s mnogo tisuća "pojedinačnih snimaka", te potvrdili razvoj i odumiranje tog zglobnog procesa, mogli smo procijeniti da život tih agresivnih stanica - pa tako i cijela destruktivna faza - traju svega nekoliko dana. Time se može objasniti činjenica da se "tumor-nalik" proces, koji se tije-

kom bolesti može i ponavljati, ne susreće u ispitivanjima koja obuhvaćaju samo manji broj uzoraka tkiva.

Preostaje međutim još pitanje: kako dolazi do teških, često smrtonosnih promjena na srcu i krvnim žilama?

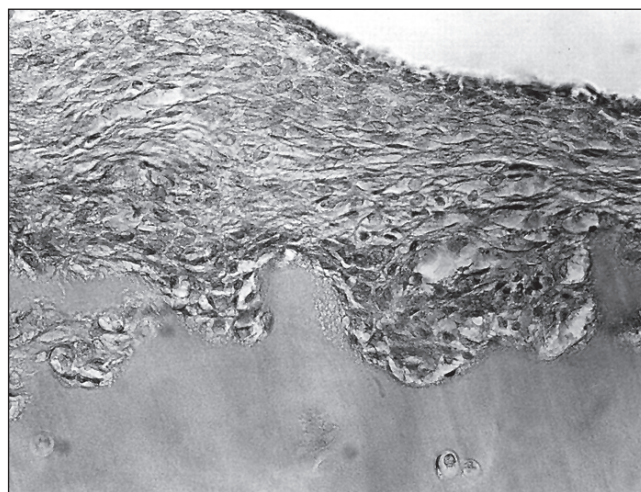
Slika 1. Metakarpalnofalangealni zglob, nakupina agresivnih sinovijalnih stanica iz sinovijalnog recesusa napada zglobnu površinu, vidi se početak invazije u hrskavičnu matriks, subhondralna koštana lamela već je razorena prethodnim atakama

Figure 1. Metacarpophalangeal joint, a cluster of aggressive synovial cells from synovial recess is attacking the articular surface, the beginning of the invasion into cartilage matrix is visible, the subchondral bone lamella has already been destroyed by the previous attacks



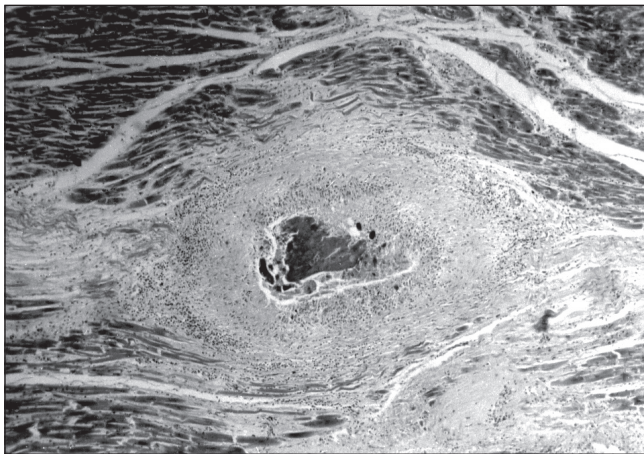
Strelica - mjesto invazije tlp - tumor-like proliferation
ac - zglobna hrskavica sm - sinovijalna membrana

Slika 2. Metakarpalnofalangealni zglob, invazija masama avaskularnih homogenih makronuklearnih sinovijalnih stanica (tlp) (isječak iz slike 1)
Figure 2. Metacarpophalangeal joint, massive avascular homogeneous macronuclear synovial cell (tlp) invasion (detail from figure 1)



Analiza tkivnih uzoraka bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazala je kako osim imunološke upale i onkološke destruktivne vreba još i treći mehanizam koji je odgovoran za maligni tijek, a kadšto i smrtni ishod reumatoidnog artritisa. Riječ je o primarno nekrotizirajućim zbivanjima koja se, prema našim opažanjima, odvijaju isključivo u

Slika 3. Staro reumatoidno nekrotično žarište u miokardu, u središtu su ovapnjeli ostaci mišića okruženi ostatkom ekstenzivnog ožiljka koji nalikuje palisadi
 Figure 3. Old rheumatoid necrotic seat in myocard, in the center are the calcified remains of the muscle surrounded by the remainder of the extensive scar that resembles a palisade



Zaključak

Naša su istraživanja pokazala kako shvaćanje o upalnoj bolesti kao jedino odgovornoj za složenu kliničku sliku reumatoidnog artritisa (a o čemu svjedoči i sâm naziv bolesti) zapravo ne odgovara činjenicama. Naprotiv, našli smo i potvrdili postojanje triju, naoko međusobno neovisnih mehanizama, i tek njihova kombinacija može objasniti ukupnu kliničku sliku reumatoidnog artritisa. To su: 1. **imunološki sinovitis**, odgovoran za bol, otekline i zakočenost; 2. **onkološki proces** ("tumor-like proliferation"), odgovoran za razaranje zglobova; 3. **primarni nekrotizirajući proces**, odgovoran za (kadšto smrtonosna) razaranja u srcu i krvnim žilama.

Literatura

1. Fassbender HG, Simmling-Annefeld M. Transformation der Synovialzellen bei rheumatoider Arthritis. *Verh Dtsch Ges Path* 1980;64:193-212.
2. Fassbender HG. Histomorphological basis of

reumatoidnih bolesnika s IgM-reumatoidnim faktorom (ali valja paziti da se ne zamijeni s bezazlenim anularnim granulomom kože!). Takve reumatoidne nekroze poznate su kao "reumatoidni čvorići" u potkožnom tkivu. Oni razaraju slabo prokrvljene kolagene strukture, u tetivama mogu izazvati rupturu, a u oku napadaju skleru i dovode do gubitka vida. Mogu razoriti stijenke arterija i čak izazvati odumiranje čitavih ekstremiteta. Ti su čvorići prepoznatljiv znak za maligni tijek reumatoidnog artritisa, a našli smo ih i u srcu seropozitivnih reumatskih bolesnika (slika 3). U takvu slučaju veće površine srčanog mišićja bivaju razorene, što izaziva kliničku sliku smrtonosnog infarkta. Iste smo čvoriće našli i u perikardu i srčanim zaliscima. Dokazali smo da je uzrok odumiranju tkiva u tome što nekrozi prethodi nakupljanje stanica s obilnom plazmom i velikom jezgrom, koje potom izljevaju kolagenaze i enzimskim putem razaraju tkivo (3). Pa ipak - primarni nekrotizirajući proces u reumatoidnom artritisu i dalje ostaje zagonetkom.

primarni nekrotizirajući proces, odgovoran za (kadšto smrtonosna) razaranja u srcu i krvnim žilama.

Pokazali smo kako u osnovi reumatoidnog artritisa leže znatno složenija zbivanja od samo onih na koja se pomišlja temeljem kliničkih i imunoloških nalaza. Ta pak zbivanja traže daljnju opsežnu analizu metodama strukturnih istraživanja. Spoznaja kompleksne patogeneze reumatoidnog artritisa i konačno odbacivanje njezina monokausalnog upalnog koncepta neophodan je preduvjet za postizanje znatnijeg napretka u liječenju te bolesti.

articular cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Collagen Rel Res* 1983; 3:141-55.

3. Fassbender HG. *Pathology and Pathobiology of Rheumatic Diseases*. 2. izdanje. Berlin: Springer. 2002.

¹Physical Medicine Department ♦ Clinic for Orthopedics

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

²Rheumatology Department ♦ Clinic for Internal Medicine

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

³Institute for Pathology

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

COMPARISON OF SERONEGATIVE AND SEROPOSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH REGARD TO SOME CLINICAL CHARACTERISTICS

USPOREDBA SERONEGATIVNOG I SEROPOZITIVNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA U ODNOSU NA IZVJESNE KLINIČKE KARAKTERISTIKE

Vjollca Sahatçiu-Meka¹ ♦ Remzi Izairi² ♦ Sylejman Rexhepi³ ♦ Suzana Manxhuka-Kerliu⁴

Summary

The aim of this study is to establish a scientific comparative analysis between seronegative and seropositive rheumatoid arthritis (RA), with regard to some clinical characteristics. The studied group consisted of RA seronegative patients with titers lower than 1:64 defined by Rose-Waaler test, while the control group consisted of RA seropositive patients with titers of 1:64 or higher. Examinees all belonged to the 2nd and 3rd functional classes according to ARA criteria, were between 25-60 years of age ($X_b=49.96$), with disease duration between 1-27 years ($X_{box}=6.41$). In the disease onset most frequently affected joints were metacarpophalangeal (MCP) and proximal interphalangeal (PIP) joint of the hands, almost equally represented with regard to sero-status and sex. During the examination seropositive patients showed a higher presence of inflammation of peripheral joints of hand and foot, but only the presence of PIP of the hands was statistically significant ($\chi^2=15.63$, $p<0.01$). Knees, talocrural joints and elbows were more frequently affected in seropositive patients, whereas humeroscapular, coxofemoral and sacroiliacal joints were more frequently affected in seronegative patients, but without significant statistical difference with regard to sero-status. The presence of affected PIP of the hands ($\chi^2=9.96$, $p<0.01$) and knees ($\chi^2=4.17$, $p<0.05$) with regard to sex was statistically significant in seropositive female patients, as well as the presence of affected PIP of the hands ($\chi^2=6.08$, $p<0.05$), and cervi-

cal vertebrae ($\chi^2=6.00$, $p<0.05$) in seropositive male patients. There were some differences between groups with regard to sex in metatarsophalangeal joints (MTP), PIP of the foot, and other joints, but without any statistical significance. In both subsets statistically significant domination was found in affected second ($\chi^2=20.85$, $p<0.01$) and third ($\chi^2=15.70$, $p<0.01$) fingers of the PIP level of hands and third finger ($\chi^2=6.52$, $p<0.05$) of the MCP level. The mentioned parameters did not show a significant statistical difference with regard to sero-status and sex. Majority of patients had 1-4 deformities. Seropositive group had prevalent knee contractures, e.g. the eversion of the foot, while seronegative group had more "swan neck" deformities. The mentioned parameters did not show a significant statistical difference with regard to sero-status and sex. Longer duration of the disease resulted in an increased number of deformities, and this difference was statistically significant ($t=5.92$, $p<0.01$). Linear correlation between these two parameters resulted as high positive in general ($r=0.49$, $p<0.01$) and for groups separately, but without significant statistical difference with regard to sero-status. Duration of the disease with regard to the type of deformities was different in both subsets: in case of the longer duration of the disease "buttonhole" was prevalent with statistically significant difference in seropositive patients ($t=2.10$, $p<0.05$), whereas "fibular deviation" was prevalent in seronegative patients ($t=2.64$, $p<0.01$).

Key words

rheumatoid arthritis, seropositive, seronegative, clinical characteristics

Sažetak

U našem istraživanju uspoređena je skupina seronegativnog i seropozitivnog reumatoidnog artritisa (RA)

u odnosu na neke kliničke karakteristike. Ispitivana skupina je obuhvatila seronegativne bolesnike s titrom ma-

njim od 1:64 određenim pomoću Waaler-Roseova testa, dok su kontrolnu činili seropozitivni bolesnici s titrom 1:64 ili višim. Svi ispitanici su pripadali II. i III. funkcionalnom razredu (ARA), bili životne dobi u rasponu 25-60 godina ($X_b=49,96$) s trajanjem bolesti 1-27 godina ($X_b=6,41$). U početku bolesti, najčešće zahvaćeni zglobovi su bili metakarpofalangealni (MCP) i proksimalni interfalangealni (PIP) zglobovi ruku, približno jednako zahvaćeni u odnosu na serološki status i spol. Tokom ispitivanja, seropozitivni bolesnici imali su znatno zahvaćenije periferne zglobove ruku i nogu, ali statistički značajno samo u slučaju rasprostranjenosti PIP ruku ($\chi^2=15,63$, $p<0,01$). Koljena, talokruralni zglobovi i laktovi su bili znatno više zahvaćeni u seropozitivnih bolesnika, dok humeroskapularni, koksofemoralni, sakroilijakalni i radiokarpalni zglobovi u seronegativnih, bez znatne statističke razlike u odnosu na serološki status. U odnosu na spol, relevantna statistička razlika je nađena u zahvaćenosti PIP ruku ($\chi^2=9,96$, $p<0,01$) i koljena ($\chi^2=4,17$, $p<0,05$) u seropozitivnih ženskih bolesnika, kao i kod zahvaćenosti PIP ruku ($\chi^2=6,08$, $p<0,05$) i cervikalnog dijela kralježnice ($\chi^2=6,00$, $p<0,05$) u seropozitivnih muških bolesnika. Kod metatarzofalangealnih (MTP) zglobova, PIP nogu, kao i kod drugih zglo-

bova, nađene su određene razlike između skupina u pogledu spola, ali statistički neznačajne. U obje ispitivane skupine statistički značajno je bila zahvaćenost drugih ($\chi^2=20,85$, $p<0,01$) i trećih ($\chi^2=15,70$, $p<0,01$) prstiju u razini PIP ruku, kao i trećeg prsta ($\chi^2=6,52$, $p<0,05$) u razini MCP, ali statistički neznačajno u odnosu na serološki status i spol. Veliki broj bolesnika je imao 1-4 deformiteta. U seropozitivnih bolesnika su dominirale kontrakture koljena, laktova, kao i everzija stopala, a u seronegativnih bolesnika deformiteti u obliku labuđeg vrata. Nisu nađene statistički relevantne razlike u odnosu na serološki status i spol. Broj deformiteta se povećao s povećanjem prosječnog trajanja bolesti i ova razlika je izražena sa znatnom statističkom razlikom ($t=5,92$, $p<0,01$). Izračunavanjem linearne korelacije između ovih dviju pojava, nađena je pozitivna i visoka korelacija ($r=0,49$, $p<0,01$) u cjelini i po skupinama, ali bez znatne statističke razlike u odnosu na serološki status. Trajanje bolesti u odnosu na vrstu deformiteta između skupina bilo je različito. Znatne statističke razlike su nađene za deformitet "bottonhole" s dužim trajanjem bolesti u seropozitivnih bolesnika ($t=2,10$, $p<0,05$), i za fibularnu devijaciju u seronegativnih bolesnika ($t=2,64$, $p<0,01$).

Ključne riječi

reumatoidni artritis, seropozitivan, seronegativan, kliničke karakteristike

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, inflammatory and autoimmune disease that leads to inevitable joint destruction and disability. The disease presents a wide spectre of clinical phenotypes of progressive, unspecific and destructive polyarthritis (1,2,3,4,5,6).

Disease progression is characterized by bone erosion and progressive articular deformations which attenuate functional mobility (7,8). In RA, the joints are usually affected in a fairly symmetrical fashion, although the initial presentation may be asymmetrical (9). Even though the etiopathogenesis of RA is unknown, the majority of scientists have supported the immunology based theory after the rheumatoid factor was discovered. IgMRF is considered as the most characteristic laboratory and immunological parameter (10), whose presence in the serum of the patients with RA is proven by agglutination-based test methods (Rose-Waaler and Latex tests). This parameter correlates with the activity of the disease, and becomes more specific when the titter is high (11,12). Rheumatoid factor is present in 80% of adults with rheumatoid arthritis,

and these patients are classified as seropositive, while 20% of patients with proven RA, but without IgMRF presence, are classified as seronegative (13). RF can be of different immunoglobulin classes (G, A, D and E), defined by ELIZA (14).

The disease primarily affects small joints of the hands, e.g. PIP (proximal interphalangeal), MCP (metacarpophalangeal), and PIP of foot and metatarsophalangeal joints (MTP). As the pathology progresses, the inflammatory activity can also involve other joints and cervical spine (15). Changes of the cervical spine appear in more than 70% of patients with RA that lasts more than 10 years (16). Autopsy reports show that in 30% of cases arthritis of cricoarytenoide joint occurs earlier than it is clinically observed (17,18). Affection of coxofemoral joints is an uncommon afterwards appearance (19). Ligament ruptures and joint dislocation may produce other deformities of the hands: swan neck deformity, mallet finger, buttonhole, ulnar deviation, fibular deviation, etc. (20). Destruction is more frequently observed in foot joints than in hand joints (21).

Purpose

Whether seronegative and seropositive RA should be regarded as one disease with different clinical mani-

festations, or as two different diseases, has not been finally determined.

The aim of this study is to establish a scientific comparative analysis between seronegative and sero-

positive rheumatoid arthritis (RA) with regard to some clinical characteristics.

Patients and Methods

During the period 1991-2008 250 patients with a disease onset, diagnosed as seronegative and seropositive RA were examined at the Clinic for Sport Medicine in Prishtina and at internal medicine facilities in Kosovo.

Patients had the classic form of RA, and all fulfilled the ARA criteria (33). The test group consisted of 125 seronegative RA patients (93 female, 32 male) with titers lower than 1:64, as defined by Rose-Waaler test. The control group consisted of 125 seropositive RA patients (93 female, 32 male) with titers of 1:64 or higher. Patients all belonged to the 2nd and 3rd functional class (ARA), and were between 25-60 years of age. The duration of the disease was 1-27 years.

Results

In the beginning of the disease frequently affected joints were MCP and PIP joints of the hands, almost equally distributed with regard to sero-status and sex: 80 (64%) seronegative, 79 (63.2%) seropositive. Knee (14.4% : 21.6%), talocrural joints (0.8% : 6.4%), MTP (2.4% : 13.6%) and elbow (1.6% : 4%) were frequently present in seropositive subset, while radiocarpal joints (19.2% : 15.2%) were frequently present in seronegative subset, but without significant statistical difference with regard to sero-status. Among female patients with affected knee, the seropositive 20(21.5%) dominated compared to seronegative 9 (9.7%) (table 1), with a statistically significant difference ($\chi^2=4.17$, $p<0.05$).

During the examination seropositive patients had more frequently affected peripheral joints of the hands: PIP (44% : 84%), MCP (71.2% : 87.2%) than seronegative, but statistically significant difference was found only in case of affected PIP of the hands ($\chi^2=15.63$,

Clinical signs were explored: frequency and type of affected joints at early stage of the disease and during examination, frequency of attacked fingers of the hands and foot, frequency and type of deformities, and correlation between some clinic parameters.

Statistical parameters used for presentation of the results: structure, prevalence, arithmetic average (X_b), standard deviation (SD), variation coefficient (CV %) and variation interval (Rmax-Rmin). T test and χ^2 test were used to determine differences between factors or features. Probability level was expressed by $p<0.01$ and $p<0.05$. Relationship between the variables was measured by Pearson linear correlation.

$p<0.01$). Proximal interphalangeal joints of the foot (23.2% : 20%) and MTP (62.4% : 68%) were nearly equally affected in both subsets ($p>0.05$). With regard to sex, a significant statistical difference was found for PIP joints of the hands, which were frequently affected in female seropositive patients (47.3% : 84.9%, $\chi^2=9.96$, $p<0.01$) and in male seropositive patients (34.4% : 81.3%, $\chi^2=6.08$, $p<0.05$). Some differences between groups concerning MTP, PIP of foot, and others were also noticed, but were not statistically significant with regard to sex (table 2).

In both subsets second (63.6% : 81%, $\chi^2=20.85$, $p<0.01$) and third (60% : 70.5%, $\chi^2= 15.70$, $p<0.01$) fingers of PIP level of the hands were significantly affected, as well as third finger (56.2% : 72.5%, $\chi^2=6.52$, $p<0.05$) of MCP level, but no statistical significance was found with regard to sero-status and sex (table 3). Second and third fingers of PIP level and MTP of foot in both subsets

Table 1. Type and frequency of affected joints on the onset of RA, with regard to sero-status and sex
Tablica 1. Tip i frekvencija zahvaćenih zglobova u početku RA, u odnosu na sero-status i spol

Joints	Female				Male				Total			
	SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Metacarpalphalangeal (MCP), proximal interph. of hands (PIP)	61	66.0	58	62.0	19	59.0	21	66.0	80	64.0	79	63.0
	$\chi^2=0.08$		$p>0.05$		$\chi^2=0.10$		$p>0.05$		$\chi^2=0.01$		$p>0.05$	
Knee	9	9.7	20	22.0	9	28.0	7	22.0	18	14.0	27	22.0
	$\chi^2=4.17$		$p<0.05$		$\chi^2=0.25$		$p>0.05$		$\chi^2=1.80$		$p>0.05$	
Radiocarpal	21	23.0	16	17.0	3	9.4	3	9.4	24	19.0	19	15.0
	$\chi^2=0.68$		$p>0.05$						$\chi^2=0.58$		$p>0.05$	
Talocrural	1	1.1	4	4.3			4	13.0	1	0.8	8	6.4
Humeroskapular	7	7.5	6	6.5					7	5.6	6	4.8
Metatarsal phalangeal (MTP)	2	2.2	10	11	1	3.1	7	22.0	3	2.4	17	14.0
Elbow	2	2.2	5	5.4					2	1.6	5	4.0

Table 2. Number of affected peripheral joints of the hands and feet during the examination period with regard to sero-status and sex
 Tablica 2. Broj zahvaćenih perifernih zglobova ruku i nogu u periodu ispitivanja u odnosu na sero-status i spol

Sex	Sero-status		Hands		Feet	
			PIP	MCP	PIP	MTP
Female	SNRA	N	44	64	25	54
		%	47.3	68.8	26.9	58.1
	SPRA	N	79	79	20	61
		%	84.9	84.9	21.5	65.6
	Test	χ^2	9.96	1.57	0.56	0.43
p		<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	
Male	SNRA	N	11	25	4	24
		%	34.4	78.1	12.5	75.0
	SPRA	N	26	30	5	24
		%	81.3	93.8	15.6	75.0
	Test	χ^2	6.08	0.45	0.11	0.00
p		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Total	SNRA	N	55	89	29	78
		%	44.0	71.2	23.2	62.4
	SPRA	N	105	109	25	85
		%	84.0	87.2	20.0	68.0
	Test	χ^2	15.63	2.02	0.30	0.30
p		<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	

were frequently affected, but without any statistical difference with regard to sero-status and sex (table 4).

Humeroscapular (55.2% : 50.4%), coxofemoral (24.8% : 18.4%) and sacroiliacal (32.8% : 27.2%) joints were more frequently affected in seronegative patients (table 5), while talocrural (40% : 48%) and knee (62.4%

: 69.6%) joints were more frequently affected in seropositive ones. Coxofemoral (30.1% : 18.3%), sternoclavicular (29% : 21.5%) and cervical spine (55.9% : 44.1%) were more frequently affected in female seronegative patients, while elbow (45.2% : 50.5%) and knee (63.4% : 69.9%) were more frequently affected in seropositive female patients. Seropositive male patients had more frequently affected talocrural (31.3% : 53.1%), temporomandibular (9.4% : 28.1%) and acromioclavicular joints (3.1% : 25%). Statistically significant difference ($\chi^2=6.00$, $p<0.05$) was found in seropositive male patients (18.8% : 56.3%), with regard to the affection of the cervical spine.

In seropositive subset knee contractures (32% : 41.6%), elbows (24% : 32.8%), and feet eversion (12% : 20%) dominated, while in the seronegative swan neck deformity (31.2%:24%) dominated. Seropositive female patients had more elbow (31.2% : 41.9%) and knee contractures (34.4% : 41.9%), while seronegative female patients had more swan neck deformities (35.5% : 23.7%). No statistical significance was found with regard to sero-status and sex (table 6).

Majority of patients had 1-4 deformities: 31 (44.9%) in seronegative, and 35 (46.7%) in seropositive, without any statistically significant difference with regard to sero-status and sex (table 7). The longer the average duration of the disease, the larger the number of deformities - this was statistically significant ($t=5.92$, $p<0.01$). Relationship between the variables had high correlation ($r=0.49$, $p<0.01$) in total, and between groups: ($r=0.62$, $p<0.01$) seronegative, ($r=0.40$, $p<0.01$) seropositive, but without any statistically significant difference with regard to sero-status and sex (figure 1,2).

Table 3. Affected peripheral joints of hands, prevalence of changes in fingers during the examination period with regard to sero-status and sex

Tablica 3. Zahvaćeni periferni zglobovi, prevalencija promjena prsta za vrijeme ispitivanja, u odnosu na sero-status i spol

Hands	Finger	Female				Male				Total				Test	
		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
PIP	With changes	44	100.0	79	100.0	11	100.0	26	100.0	55	100.0	105	100.0		
	1	4	9.1	10	12.7	3	27.3	3	11.5	7	12.7	13	12.4	$p>0.05$	
	2	28	63.6	69	87.3	7	63.6	16	61.5	35	63.6	85	81.0	$p>0.05$	
		$\chi^2=17.33$		$p<0.01$				$p>0.05$		$\chi^2=17.33$		$p<0.01$			
	3	24	54.5	60	75.9	9	81.8	14	53.8	33	60.0	74	70.5	$p>0.05$	
		$\chi^2=17.33$		$p<0.01$				$p>0.05$		$\chi^2=17.33$		$p<0.01$			
	4	14	31.8	18	22.8	3	27.3	6	23.1	17	30.9	24	22.9	$p>0.05$	
	5	5	11.4	12	15.2	1	9.1	5	19.2	6	10.9	17	16.2	$p>0.05$	
	MCP	With changes	64	100.0	79	100.0	25	100.0	30	100.0	89	100.0	109	100.0	
		1	9	14.1	15	19.0	2	8.0	7	23.3	11	12.4	22	20.2	$p>0.05$
2		38	59.4	54	68.4	17	68.0	20	66.7	55	61.8	74	67.9	$p>0.05$	
3		36	56.3	59	74.7	14	56.0	20	66.7	50	56.2	79	72.5	$p>0.05$	
		$\chi^2=17.33$		$p<0.01$				$p>0.05$		$\chi^2=17.33$		$p<0.01$			
4		21	32.8	20	25.3	8	32.0	7	23.3	29	32.6	27	24.8	$p>0.05$	
5	8	12.5	7	8.9	5	20.0	5	16.7	13	14.6	12	11.0	$p>0.05$		

Table 4. Affected peripheral joints of foot, prevalence of changes in fingers during the examination period according to sero-status and sex
 Tablica 4. Zahvaćeni periferni zglobovi nogu, prevalencija promjena prstiju u periodu ispitivanja, u odnosu na sero-status i spol

Feet	Fingers	Female				Male				Total				Test
		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
PIP	With changes	25	100.0	20	100.0	4	100.0	5	100.0	29	100.0	25	100.0	
	1	12	48.0	7	35.0	2	50.0	3	60.0	14	48.3	10	40.0	p>0.05
	2	13	52.0	13	65.0	2	50.0	3	60.0	15	51.7	16	64.0	p>0.05
	3	6	24.0	10	50.0	2	50.0	1	20.0	8	27.6	11	44.0	
	4	1	4.0	6	30.0			1	20.0	1	3.4	7	28.0	
	5	4	16.0	4	20.0					4	13.8	4	16.0	
MTP	With changes	54	100.0	61	100.0	24	100.0	24	100.0	78	100.0	85	100.0	
	1	18	33.3	26	42.6	10	41.7	9	37.5	28	35.9	35	41.2	p>0.05
	2	31	57.4	30	49.2	15	62.5	17	70.8	46	59.0	47	55.3	p>0.05
	3	21	38.9	21	34.4	8	33.3	12	50.0	29	37.2	33	38.8	p>0.05
	4	3	5.6	8	13.1	4	16.7	3	12.5	7	9.0	11	12.9	
	5	5	9.3	8	13.1	1	4.2	4	16.7	6	7.7	12	14.1	
		p>0.05				p>0.05				p>0.05				

Duration of the disease according to the type of deformities (table 8) was different between groups. Statistically significant difference was found for “button-

hole” deformities in seropositive patients with longer duration of the disease ($t=2.10$, $p<0.05$), and for fibular deviation in seronegative patients ($t=2.64$, $p<0.01$).

Discussion

Regardless of the expectations, arthritis may initially affect not exclusively small joints, but other joints as well, which matches our findings that the most affected joints in the onset were PIP and MCP joints of the hands, almost equally distributed in both groups and both sexes (21,22,23).

Although knees, talocrural joints, MTP and elbows were frequently affected in seropositive patients, statistical significance was found only in affected knees in seropositive female patients ($\chi^2=4.17$, $p<0.05$). Fujinami M. et al. (24) have found from immunohistological da-

ta that IgMRF was positive in some plasma cells in the synovium of both seropositive and seronegative RA patients. Likewise, Salvarani C. et al. (25) and Papadopoulos IA. et al. (26) ascertained that the onset has different articular manifestations in seropositive patients compared to the seronegative. During the examination period seropositive patients had frequently affected peripheral joints of the hands and foot, specially second and third fingers, but statistical significance was found only for PIP of hands ($\chi^2=15.63$, $p<0.01$), valid for both sexes. These results are much closer to the conclusion that the

Table 5. Analysis of affected joints and cervical spine during follow-up, with regard to sero-status and sex
 Tablica 5. Analize zahvaćenih zglobova i vratne kralježnice u periodu ispitivanja, u odnosu na sero-status i spol

Joints	Female				Male				Total			
	SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Radiocarpal joints	54	58.1	54	58.1	18	56.3	19	59.4	72	57.6	73	58.4
Elbow	42	45.2	47	50.5	10	31.3	7	21.9	52	41.6	54	43.2
Humeroscapular	56	60.2	51	54.8	13	40.6	12	37.5	69	55.2	63	50.4
Talocrural	40	43.0	43	46.2	10	31.3	17	53.1	50	40.0	60	48.0
Knee	59	63.4	65	69.9	19	59.4	22	68.8	78	62.4	87	69.6
Coxofemoral	28	30.1	17	18.3	3	9.4	6	18.8	31	24.8	23	18.4
Sacroiliacal	37	39.8	32	34.4	4	12.5	2	6.3	41	32.8	34	27.2
Temporomandibular	25	26.9	23	24.7	3	9.4	9	28.1	28	22.4	32	25.6
Cricoaarytenoid	2	2.2	1	1.1					2	1.6	1	0.8
Sternoclavicular	27	29.0	20	21.5	2	6.3	5	15.6	29	23.2	25	20.0
Acromioclavicular	31	33.3	26	28.0	1	3.1	8	25.0	32	25.6	34	27.2
Cervical spine	52	55.9	41	44.1	6	18.8	18	56.3	58	46.4	59	47.2
					$\chi^2=6$		$p<0.05$					

Table 6. Type and frequency of deformities with regard to sero-status and sex
 Tablica 6. Tip i frekvencija deformiteta u odnosu na sero-status i spol

Type of deformities	Female				Male				Total			
	SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ulnar deviation	26	28.0	26	28.0	6	18.8	7	21.9	32	25.6	33	26.4
Swan neck	33	35.5	22	23.7	6	18.8	8	25.0	39	31.2	30	24.0
Malet finger	16	17.2	16	17.2	2	6.3	2	6.3	18	14.4	18	14.4
Buttonhole	2	2.2	8	8.6	2	6.3	1	3.1	4	3.2	9	7.2
"Z-thumb" deformity	20	21.5	18	19.4	4	12.5	3	9.4	24	19.2	21	16.8
Dorzal flexion MCP	9	9.7	7	7.5	2	6.3	3	9.4	11	8.8	10	8.0
Syndrome Backdahl	33	35.5	36	38.7	6	18.8	6	18.8	39	31.2	42	33.6
"Opera glass"	1	1.1	3	3.2					1	0.8	3	2.4
Elbow contractures	29	31.2	39	41.9	1	3.1	2	6.3	30	24.0	41	32.8
Shoulder contracture	34	36.6	32	34.4	6	18.8	10	31.3	40	32.0	42	33.6
Fibular deviation	11	11.8	11	11.8	2	6.3	7	21.9	13	10.4	18	14.4
Feet eversion	13	14.0	19	20.4	2	6.3	6	18.8	15	12.0	25	20.0
Hallux valgus	16	17.2	20	21.5	5	15.6	5	15.6	21	16.8	25	20.0
Knee contractures	32	34.4	39	41.9	8	25.0	13	40.6	40	32.0	52	41.6
Coxofemoral joints contractures	12	12.9	11	11.8	2	6.3	4	12.5	14	11.2	15	12.0
Atlanto-axial subluxation	5	5.4	4	4.3	1	3.1	1	3.1	6	4.8	5	4.0
	p>0.05				p>0.05				p>0.05			

seropositive disease manifests itself with more affected MTP joints of the foot (27,28). The number and locations of other affected joints, although high in our seropositive patients, had statistically significant difference ($\chi^2=6.00$, $p<0.05$) only in cervical spine of the seropositive male patients. Edelman et al. (29) confirmed that seronegative and seropositive rheumatoid arthritis appear to have very similar clinical features, but differing degrees of severity, while Masi AT. et al. (30) have noticed that majority (55%) of patients who were seropositive at the time of diagnosis, converted to seronegative during follow-up, and no correlation between swollen joints and erosions was found. In this sense, Lilleby V. et al. (31), Dahl SL. et al. (32) think that age, sex, race, presence of RF and accelerated ERS do not correlate with clinical reaction. Wolfe F. (33), by analysing blood serum and clinical measurements in 576 patients with RA has found that

RF just slightly correlates with clinical activity changes. Kariakina EV. and Belova SV. (34) explicitly confirmed that the measurement of RF is not a helpful indicator of clinical improvement or impairment.

With regard to number and type of deformities, seropositive patients, markedly female (35), dominated. According to our data, female seropositive patients were most threatened. Being a women presents a risk factor for appearance of RA (36,37,38). In patients with early RA, MCP and PIP are significantly related to sex and height (39). This conclusion complements the study of Del Rincon I. et al. (40), who confirmed the heterogeneity between male and female patients with regard to the effect of DRB1 epitope in clinical manifestations. Reilly PA. et al. (41), contrary to the above mentioned opinions, confirmed that females, no matter to which sero-group belonged, could have same disease severity.

Table 7. Correlation between number of deformities and duration of the disease, with regard to sero-status
 Tablica 7. Korelacija između broja deformiteta i trajanja bolesti, u odnosu na sero-status

Number of deformities	SNRA				SPRA				Total				T-test	
	The examinees		Duration of the disease		The examinees		Duration of the disease		The examinees		Duration of the disease			
	N	%	Xb	SD	N	%	Xb	SD	N	%	Xb	SD	t	p
1-4	31	44.9	4.5	3.3	35	46.7	5.4	6.7	66	45.8	5.0	5.4	0.71	p>0.05
5-8	20	29.0	11.9	4.9	19	25.3	10.5	7.8	39	27.1	11.2	6.4	0.66	p>0.05
9+	18	26.1	13.4	7.2	21	28.0	12.8	8.0	39	27.1	13.1	7.5	0.26	p>0.05
Total	69	100.0	9.0	6.4	75	100.0	8.8	8.0	144	100.0	8.9	7.2	0.16	p>0.05
T-test, 1-4/9	t=4.99		p<0.01		t=3.57		p<0.01		t=5.920		p<0.01			
Correlation	r=0.62		p<0.01		r=0.40		p<0.01		r=0.491		p<0.01			
Regression	Y=2.09+0.37X				Y=3.90+0.18X				Y=3.21+0.25X					

Figure 1. Correlation and regression between duration and number of deformities in SPRA
Slika 1. Korelacija i regresija između trajanja i broja deformiteta u SPRA

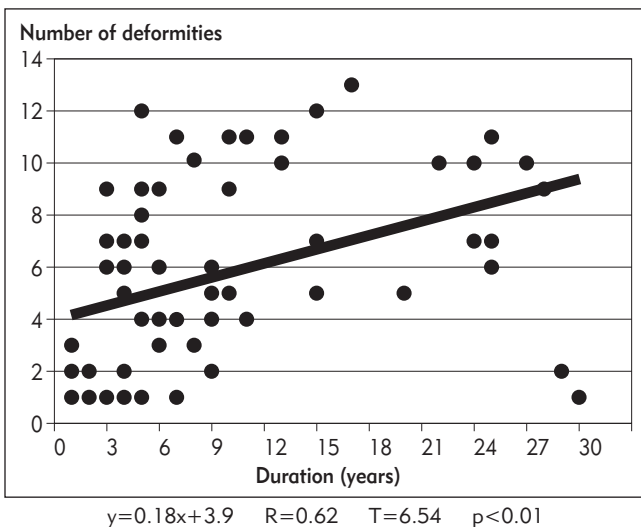


Figure 2. Correlation and regression between duration and number of deformities in SNRA
Slika 2. Korelacija i regresija između trajanja i broja deformiteta u SNRA

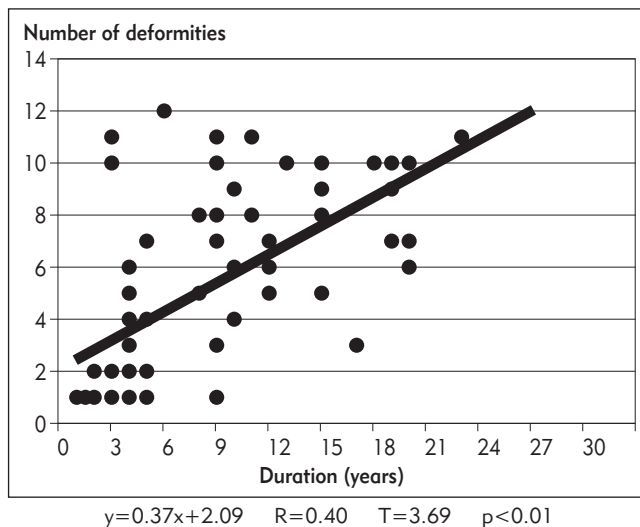


Table 8. Correlation between the duration of the RA and type of deformities, with regard to sero-status
Tablica 8. Korelacija između trajanja bolesti i tipova deformiteta, u odnosu na sero-status

Type of deformities	Presence of deformities	SNRA				SPRA				Total				T-test	
		examinees N	%	The Duration of the disease Xb	SD	examinees N	%	The Duration of the disease Xb	SD	examinees N	%	The Duration of the disease Xb	SD	t	p
Swan neck	No	86	68.8	4.0	3.8	95	76.0	5.0	6.4	181	72.4	4.5	5.3	1.29	$p>0.05$
	Yes	39	31.2	11.9	6.4	30	24.0	10.7	7.0	69	27.6	11.4	6.6	0.72	$p>0.05$
	T-test	t=7.17		$p<0.01$		t=3.98		$p<0.01$		t=7.69		$p<0.01$			
"Z-thumb" deformity	No	101	80.8	4.9	4.9	104	83.2	4.4	4.8	205	82.0	4.7	4.8	0.68	$p>0.05$
	Yes	24	19.2	13.0	6.0	21	16.8	15.9	8.0	45	18.0	14.4	7.1	1.36	$p>0.05$
	T-test	t=6.18		$p<0.01$		t=6.34		$p<0.01$		t=8.76		$p<0.01$			
Buttonhole	No	121	96.8	6.3	6.0	116	92.8	5.3	5.5	237	94.8	5.8	5.8	1.30	$p>0.05$
	Yes	4	3.2	11.3	5.1	9	7.2	19.8	9.4	13	5.2	17.2	9.1	2.10	$p<0.05$
	T-test	t=1.89		$p>0.05$		t=4.54		$p<0.01$		t=4.45		$p<0.01$			
Fibular deviation	No	112	89.6	5.5	5.1	107	85.6	5.9	6.9	219	87.6	5.7	6.1	0.54	$p>0.05$
	Yes	13	10.4	15.1	6.0	18	14.4	9.1	6.5	31	12.4	11.6	6.9	2.64	$p<0.01$
	T-test	t=5.57		$p<0.01$		t=1.92		$p>0.05$		t=4.57		$p<0.01$			
Elbow contractures	No	95	76.0	4.9	4.5	84	67.2	5.1	5.9	179	71.6	5.0	5.2	0.22	$p>0.05$
	Yes	30	24.0	11.4	7.5	41	32.8	9.0	8.1	71	28.4	10.0	7.9	1.28	$p>0.05$
	T-test	t=4.53		$p<0.01$		t=2.78		$p<0.01$		t=4.99		$p<0.01$			
Knee contractures	No	85	68.0	5.8	5.9	73	58.4	3.7	4.0	158	63.2	4.8	5.2	2.58	$p<0.01$
	Yes	40	32.0	7.9	5.9	52	41.6	10.1	8.4	92	36.8	9.1	7.5	1.45	$p>0.05$
	T-test	t=1.87		$p>0.05$		t=5.06		$p<0.01$		t=4.88		$p<0.01$			
Shoulder contractures	No	85	68.0	3.9	3.7	83	66.4	4.9	6.3	168	67.2	4.4	5.1	1.28	$p>0.05$
	Yes	40	32.0	11.9	6.4	42	33.6	9.2	7.4	82	32.8	10.5	7.0	1.75	$p>0.05$
	T-test	t=7.36		$p<0.01$		t=3.22		$p<0.01$		t=7.03		$p<0.01$			

Conclusion

In both subsets peripheral joints were significantly affected. With regard to sero-status only PIP of the hands were statistically significant. Prevalence of affected knees, talocrural joints and elbows is more frequent in seropositive patients, whereas humeroscapular,

coxofemoral and sacroiliacal joints are more frequently affected in seronegative patients. Significantly, seropositive females frequently have affected knees, whereas seropositive males frequently have affected cervical spine. Seropositive RA is accompanied with more knee

contractures, e.g. the eversion of the foot, whereas seronegative RA has more "swan neck" deformities. This fact did not ascertain any significant difference. In con-

clusion, the longer the duration of the disease, the larger the number of deformities - this difference has statistical significance.

Literature

1. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management, *Am J Med* 2007;120(11):936-40.
2. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, Breedveld FC, Huizinga TW. Arthritis of the large joints, in particular the knee, at first presentation is predictive for a high level of radiological destruction of the small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Dec 1.
3. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther* 2006;8(6):222.
4. Tant L, Steinfeld S. Anti-CCP antibody test: diagnostic and prognostic values in rheumatoid arthritis. *Rev Med Brux* 2006;27(2):95-8.
5. Senolt L. An update on diagnostic and prognostic biomarkers of early rheumatoid arthritis. *Cas Lek Cesk* 2006;145(7):538-42.
6. Woolf AD, Hall ND, Goulding NJ, Kantharia B, Maymo J, Evison G, Maddison PJ. Predictors of the long-term outcome of early synovitis: a 5-year follow-up study. *Br J Rheumatol* 1991;30(4):251-4.
7. Koopman WJ. *Arthritis and Allied conditions: A Textbook of Rheumatology*. 13th Edition. Williams & Wilkins (Waverly company). 1996.
8. O'Sullivan S, Schmitz Th. *Physical rehabilitation. Assessment and Treatment A Textbook of Physical rehabilitation*. Fourth Edition. Philadelphia: F.A. Davis company. 2001.
9. Grossman JM, Brahn E. Rheumatoid arthritis: current clinical and research directions. *J Womens Health* 1997;6(6):627-38.
10. Miller-Blair DJ, Robbins DL. Rheumatoid arthritis: new science, new treatment. *Geriatrics* 1993;48(6):28-31,8-35.
11. American College of Rheumatology. Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
12. Naranjo A, Rodriguez GT, Rodriguez LC, Ojeda BS, Francisco HF, Sanchez GF, Bilbao CA. High titers of rheumatoid factor: clinical significance. *Rev Clin Esp* 197;1997;(4):232-6.
13. Mathey DL, Dawes PT, Clarke S, Fisher J, Brownfield A, Thomson W, Haajeer AH, Ollier WE. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;15:47(4):403-7.
14. Zlabinger GJ, Broll H. Comparative studies in patients with seropositive and seronegative chronic polyarthritis using the solid-phase ELISA test for the determination of rheumatoid factors of classes IgM, IgG and IgA. *Z Rheumatol* 1988;47(2):107-12.
15. Castro S, Verstravete K, Mielants H. et al. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis; a clinical, neurological and radiological evaluation. *Clin Exp Rheum* 1994;12:369-74.
16. Gnjudić Z. Radiološke promjene na vratnoj kralježnici. *Fiz Med Rehab* 1989;6(3-4):93-4.
17. Lofgaren RH, Montgomery WW. Incidence of laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1962;267:193.
18. Michet CI, Hunder GG. Examination of the joints. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *A Textbook of Rheumatology*. Second edition. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Company. 1985;369.
19. Pučar I. Korelacija afekcije kukova i podkožnih čvorića u reumatoidnom artritisu s težinom bolesti. *Reumatizam* 1981;28(3):83.
20. Luukkainen R, Sokka T, Kautiainen H, Hanonon P, Mottonen T. Prognosis of 5-year radiographic erosions of the wrist according to early, late, and persistent wrist swelling or tenderness in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(1):50-3.
21. van der Heijde DM, Boers M. The value of roentgen pictures in rheumatoid arthritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;6:141(36):1725-30.
22. Fleming A, Crown JM, Corbet M. Early rheumatoid disease. 1st onset. *Ann Rheum Dis* 1976;35:335.
23. Koh ET, Yap AU, Koh CK, Chee TS, Chan SP, Boudville IC. Temporomandibular disorders in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(9):1918-22.
24. Fujinami M, Sato K, Kashiwazaki S, Aotsuka S. Comparable histological appearance of synovitis in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15(1):11-7.
25. Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, Rossi F, Veneziani M, Boiardi L, Lodi L, Portiolo I. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy. *J Rheumatol* 1992;19(2):242-6.
26. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Katsaraki A, Temekonidis T, Georgiadis A & Drosos AA. Clinical course and outcome of early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001;20(5):205-10.
27. Panay GS, Celinska E, Emery P, Griffin J, Welsh KI, Grahame R, Gibson T. Seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: similar diseases. *Br J Rheumatol* 1987;26(3):172-80.
28. Allen C, Elson CJ, Scott DG, Bacon PA, Bucknall RC. IgG antiglobulins in rheumatoid arthritis and

other arthritides: relationship with clinical features and other parameters. *Ann Rheum Dis* 1981;40(2):127-31.

29. Edelman J, Russell AS. A comparison of patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1983;3(1):47-8.

30. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum* 1976;4(4):299-326.

31. Lilleby V, Gran JT. Systemic rheumatoid arthritis: *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997;30:117(29):4223-5.

32. Dahl SL. Korelacija između auremije i kliničkog učinka zlata (eksc.) *Reumatizam* 1986;33(5-6):171.

33. Wolfe F. A comparison of IgM rheumatoid factor by nephelometry and latex methods: clinical and laboratory significance. *Arthritis Care Res* 2000;11(2):89-93.

34. Kariakina EV, Belova SV. Clinical and laboratory assessment of endogenous intoxication syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Ter Arkh* 2006;78(11):59-64.

35. Laivoranta-Nyman S, Luukkainen R, Hakala M, Hannonen P, Mottonen T, Yli-Kerttula U, Ilonen J,

Toivanen A. Differences between female and male patients with familial rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(4):413-5.

36. Da Silva JA, Spector TD. The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. *Clin rheumatol* 1992;11(2):189-94.

37. Hall G. Rheumatoid arthritis and oestrogens, *Rheumatology in Europe* 1995;(suppl. 2):209-11.

38. Tavares V. et al. Reumatoidni artritis u osoba muškog spola. (eksc.) *Reumatizam* 1990;1-6):75.

39. Goligher EC, Duryea J, Liang MH, Wolfe F, Finckh A. Radiographic joint space width in the fingers of patients with rheumatoid arthritis of less than one year's duration. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1440-3.

40. del Rincon I, Battafarano DF, Arroyo RA, Murphy FT, Escalante A. Heterogeneity between men and women in the influence of the HLA-DRB1 shared epitope on the clinical expression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1480-8.

41. Reilly PA, Elswood J, Calin A. Therapeutic intervention in rheumatoid arthritis: a case-cotrolled comparison of seronegative and seropositive disease. *Br J Rheumatol* 1988;27(2):102-5.

Zavod za tipizaciju tkiva ♦ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RAZNOVRSNOST PRODUŽENIH HAPLOTIPOVA GENA HLA-B*27 U HRVATSKOJ THE DIVERSITY OF EXTENDED GEN HAPLOTYPES HLA-B*27 IN CROATIA

Marijana Škifić ♦ Katarina Štingl ♦ Renata Žunec ♦ Zorana Grubić

Sažetak

U ovom radu analizirani su produženi haplotipovi gena HLA-B*27 na uzorku od 42 obitelji iz Hrvatske. Svim ispitanicima uzeto je 2ml periferne krvi iz koje je izolirana DNA pomoću komercijalnog kita. Aleli gena HLA-B*27 određeni su lančanom reakcijom polimerazom s početnicama specifičnim za određeni alel (PCR-SSP), a aleli mikrosatelitskih lokusa D6S2927, STR_MICA i TNFa umnoženi su početnicama specifičnim za alele mikrosatelitskih lokusa (PCR-STR). Analizom produženih haplotipova HLA-A-B*27-D6S2927-STR_MICA-

TNFA-DRB1 utvrđena je najjača neravnoteža udruživanja između alela gena HLA-B*27 i mikrosatelitskih alela D6S2927-1 i STR_MICA-A4. Analiza je pokazala da je rijetki alel B*2730 uvijek prisutan u produženom haplotipu: HLA-A3-B*2730-D6S2927-1-STR_MICA-A4-TNFA-9-DRB1*16. Rezultati ovog rada primijenit će se u daljnjim istraživanjima povezanosti mikrosatelitskih alela i spondiloartropatija te pomoći u boljem razumijevanju vezanja peptida na molekule HLA razreda I, kao i drugih procesa koji se javljaju tijekom imunološkog odgovora.

Ključne riječi

gen HLA-B*27, alel B*2730, mikrosateliti HLA, produženi haplotipovi, populacijska istraživanja, Hrvatska

Summary

In the present study the extended haplotypes of HLA-B*27 gene were analysed in the sample of 42 Croatian families. Peripheral blood (2ml) was collected from all the individuals and genomic DNA was extracted using a commercial kit. The HLA alleles were determined using the method PCR sequence specific primers (PCR-SSP) while the microsatellite alleles were amplified using the method PCR-STR. Analysis of HLA-A-B*27-D6S2927-STR_MICA-TNFA-DRB1 extended haplotypes demonstrated the strongest linkage disequi-

librium between HLA-B*27 alleles and microsatellite alleles D6S2927-1 and STR_MICA-A4. Analysis indicated that the rare allele B*2730 is always present in the extended haplotype HLA-A3-B*2730-D6S2927-1-STR_MICA-A4-TNFA-9-DRB1*16. The results of the present study will be applied in future studies of association between microsatellite alleles and spondyloarthropathies and contribute to a better understanding of peptide binding to HLA class I molecules, as well as other aspects of immune response.

Key words

HLA-B*27, allele B*2730, microsatellites HLA, extended haplotypes, population studies, Croatia

Uvod

Gen HLA-B27 već je gotovo 40 godina jedan od najistraživanijih gena sustava HLA, prvenstveno zbog svoje povezanosti s ankilozantnim spondilitisom (AS) i drugim spondiloartropatijama (SpA).

Učestalost gena HLA-B27 u različitim populacijama u svijetu je nejednaka, te se kreće od 0,6% (Mongolija) do 10,4% (Rusija, otok Sahalin). Iako je to jedan

od čestih gena na lokusu HLA-B među populacijama bijele rase, s malom je učestalošću prisutan u Mikroneziji, a u potpunosti je odsutan u populacijama središnje i Južne Amerike, kao i ekvatorijalne i južne Afrike (1-3).

Gen HLA-B27 pokazuje veliku raznovrsnost, te je do danas opisan 41 različiti alel ovog gena, a označavaju se od HLA-B*2701 do HLA-B*2742 (prema bazi poda-

doc.dr.sc. Zorana Grubić

Zavod za tipizaciju tkiva ♦ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
tel.: +385 (0)1 2367287 ♦ fax: +385 (0)1 2367337 ♦ e-mail: zgrubic@kbc-zagreb.hr

taka IMGT/HLA) (4,5). Ovi aleli se međusobno razlikuju prvenstveno po redosljedu baza u egzonima 2 i 3 koji kodiraju domene $\alpha 1$ i $\alpha 2$ molekule HLA-B27, dok egzon 4 koji kodira domenu $\alpha 3$ pokazuje mali polimorfizam. Molekule HLA-B27 kodirane različitim alelima HLA-B27 vežu različite peptide, od kojih su samo neki važni u patogenezi SpA, što objašnjava činjenicu da su samo neki od alela HLA-B27 (HLA-B*2702, B*2704, B*2705 i B*2714, kao i B*2707, uz iznimku stanovnika Cipra grčkog podrijetla) povezani s bolestima (6-8). S druge strane, aleli B*2706 i B*2709 imaju zaštitnu ulogu u nastanku SpA (9-11).

Od svih danas poznatih alela, alel HLA-B*2705 je pokazao najveću rasprostranjenost i prevladava unutar populacija bijele rase iako je uočen i u populacijama drugih rasa (6). Porast učestalosti alela HLA-B*2705 od juga prema sjeveru zemljine kugle vjerojatno je posljedica migracija stanovništva sa sjevera Europe prema Aziji što je dovelo do prisustva ovog alela i na južnim područjima zemljine kugle (1).

Drugi najzastupljeniji alel u bijelaca je alel HLA-B*2702 koji prevladava među Židovima i Berberima koji naseljavaju sjever Afrike, a došli su s Bliskog Istoka (1). Budući da je među Berberima uočen još samo alel HLA-B*2705, pretpostavlja se da je alel HLA-B*2702 nastao iz alela HLA-B*2705 upravo na Bliskom Istoku odakle se proširio u sjevernu Afriku, Europu i druge dijelove svijeta.

Za razliku od alela HLA-B*2705 i B*2702, ostali aleli gena HLA-B*27 imaju mnogo nižu zastupljenost, a mnogi od njih pronađeni su tek u nekoliko pojedinaца u svijetu (12-15).

Učestalost gena HLA-B27 u hrvatskoj populaciji je 5,5%, a ranije provedena molekularna istraživanja pokazala su da su među 16, tada poznatih alela, najviše zastupljeni bili aleli HLA-B*2705 i B*2702, uz slabu zastupljenost alela HLA-B*2704 koji je uočen u samo 2,0% osoba pozitivnih za gen HLA-B27.

Međutim, 2006. godine u hrvatskoj populaciji uočen je alel HLA-B*2730 koji je nekoliko mjeseci prije prvi put otkriven u slovenskoj populaciji (16). Nakon provedene obiteljske analize, došlo se do zaključka da se alel HLA-B*2730 najvjerojatnije javlja u očuvanom haplotipu (HLA-A*03, -B*2730, -DRB1*16) koji je identičan haplotipu uočenom u Slovenaca. Osobe nositelji alela B*2730 bolovale su od AS-a što navodi na pretpostavku da i ovaj alel pripada skupini podtipova gena HLA-B27 povezanih sa SpA.

U istraživanjima povezanosti pojedinih gena HLA i bolesti u posljednjih desetak godina sve se više uklju-

čuju i drugi genetski biljezi unutar regije HLA, u prvom redu mikrosateliti HLA ali i geni non-HLA (17).

Mikrosateliti (Msats) ili STR (engl. *Short Tandem Repeats*) su jedan od oblika ponavljajuće DNA. Sastoje se od ponavljajućih motiva dugih 1-6 parova baza (pb), koji se mogu ponavljati do 100 puta; još uvijek nije sasvim jasno koja je stvarna uloga mikrosatelita, kao ni evolucijski mehanizam njihovog nastanka.

Unutar regije HLA do danas je poznato više od 350 mikrosatelitskih lokusa, od toga čak 50 između lokusa HLA-B i -DRB1. Mikrosateliti HLA koriste se radi boljeg određivanja dijela regije HLA povezanog s pojedinim bolestima, ali i analize produženih haplotipova HLA što omogućuje bolje razumijevanje odabira peptida i drugih procesa koji se javljaju tijekom imunološkog odgovora. Time se nastoji što bolje objasniti povezanost regije HLA i bolesti. Neki su od Msats bili predmet istraživanja povezanosti sa SpA (reumatoidnim artritisom, AS-om, psorijatičnim artritisom) (18). Tako je npr. istraživanje provedeno među stanovnicima južne Indije pokazalo je da je produženi haplotip: HLA-B*2705-Cw*02-STR_MICA(A4)-D6S2927(213pb)-D6S2811(178pb)-D6S2810(340pb) značajno povezan sa SpA (19).

Mikrosatelit D6S2927 sadrži tetranukleotidno ponavljanje CAAA, a smješten je približno 6 kilobaza (kb) od gena HLA-B i 158kb od gena MICB u smjeru centromere. Dužine njegovih 7 alela kreću se od 213pb do 233pb.

Unutar gena MIC (engl. *MHC class I chain related gene*), u egzonu 5, nalazi se mikrosatelit STR_MICA koji je udaljen 46kb od gena HLA-B u smjeru centromere. Ovaj mikrosatelit se sastoji od trinukleotidnog ponavljajućeg slijeda (GCT), a do danas je poznato 8 njegovih alela: A4, A5, A5.1, A6, A7, A8, A9 i A10, dužine od 179pb do 197pb (20).

Regija gena TNF (engl. *Tumor Necrosis Factor*) također je bogata mikrosatelitima i do danas ih je otkriveno 6 (TNFa, TNFb, TNFc, TNFd, TNFe, TNFf). Na lokusu TNFa opisano je čak 15 alela, dužine 97pb do 125pb, dok je 7 alela otkriveno na lokusima TNFb i TNFd, a 10 alela na lokusu TNFf. Lokusi TNFc i TNFe imaju manji broj alela te su otkrivena tek dva, odnosno tri alela (21).

Ciljevi ovog rada bili su: 1. odrediti učestalost rijetkog alela HLA-B*2730 u hrvatskoj populaciji, 2. utvrditi produžene haplotipove HLA-A-B*27-D6S2927-STR_MICA-TNFa-DRB1, 3. ustanoviti postoje li razlike u neravnoteži udruživanja među alelima na lokusima HLA-A, -DRB1, D6S2927, STR_MICA i TNFa s pojedinim podtipovima gena HLA-B27 i 4. usporediti dobivene rezultate s rezultatima drugih populacija bijele rase.

Materijal i metode

Ispitanici

U istraživanje smo uključili članove 42 obitelji, pri čemu su iz svake obitelji bili uključeni jedan roditelj

i jedno dijete koji su bili HLA-B*27 pozitivni. Riječ je o roditeljima bolesnika, mogućih primatelja koštane srži i članova njihove obitelji. Od ukupno 42 testirane obi-

telji, tri obitelji su bile obitelji bolesnika kojima je dijagnosticiran AS, a u kojih je otkrivena prisutnost rijetkog alela HLA-B*2730. Od preostalih 38 obitelji 17 ih je bilo izabrano samo na temelju prisutnosti gena HLA-B27, a 16 je obitelji bilo izabrano na temelju nazočnosti gena B*27 i gena DRB1*16 i 5 obitelji i na temelju prisutnosti gena B*27 i gena HLA-A3. Ukupan broj analiziranih produženih haplotipova gena HLA-B27 bio je 43 jer su unutar jedne obitelji i otac i majka bili nositelji ovog gena.

Ispitanicima su prethodno određeni geni lokusa HLA-A i HLA-B serološkom metodom, dok se za određivanje specifičnosti HLA-DRB1 koristila molekularna metoda PCR-SSP (engl. *Polymerase Chain Reaction - Sequence Specific Primers*).

Svim ispitanicima uzeto je 2ml periferne krvi s EDTA iz koje je izolirana DNA pomoću komercijalnog kita za izolaciju (NucleoSpin® Blood, Macherey-Nagel, Düren, Njemačka).

Određivanje alela gena HLA-B27

Aleli gena HLA-B27 analizirani su metodom visokog razlučivanja PCR-SSP, prema standardnom postupku komercijalnog kita za određivanje alela gena HLA-B27 (Olerup SSP HLA-B*27, Genovision, Vienna, Austria).

Određivanje alela mikrosatelitskih lokusa

Analizana su 3 mikrosatelitska lokusa (D6S2927, STR_MICA i TNFa) smještena između genskih lokusa HLA-B i -DRB1. Mikrosateliti su umnoženi pomo-

ću početnica koje su na 5' kraju bile označene fluorescentnom bojom Cy-5. Redoslijed nukleotida u početnicama bio je prema podacima iz literature (22). Reakcijska smjesa ukupnog volumena 15µl sadržavala je 50ng DNA, 2,5mM dNTPs, MgCl (različite koncentracije za svaki Msat), 5U AmpliTaq DNA polimeraze, 1,0µl PCR pufera i 10pmol svake početnice. Uvjeti umnažanja bili su kao što je navedeno u radu o neravnoteži udruživanja između mikrosatelita HLA i lokusa HLA-B (21).

Elektroforeza

Nakon umnažanja, PCR produkti su odvojeni elektroforezom na 6%-tnom poliakrilamidnom gelu u aparatu za automatsko sekvencioniranje ALFexpress (Amersham Pharmacia, Uppsala, Švedska). Aleli su detektirani laserom na temelju pobuđene fluorescencije, a veličina alela svakog mikrosatelita je izračunata korištenjem programa AlleleLocator Program (Amersham Pharmacia, Uppsala, Švedska), koji računa dužinu fragmenata uspoređujući je s dužinom unutrašnjeg biljega dužine. Osim toga, na svakom gelu je korišten ALFexpress sizer 200bp (Amersham Pharmacia) kao dodatni standard. U svrhu još preciznijeg određivanja dužine fragmenata, za svaki mikrosatelitski lokus korištene su i po dvije vanjske kontrole; homozigotne stanične linije s X International Histocompatibility Workshop (IHW), kojima su ranije određeni aleli na testiranim Msat lokusima. Korištene su sljedeće stanične linije: OLGA, AMALA, KAS011, VAVY i KAS 116.

Rezultati

Određivanje alela gena HLA-B*27 među pozitivnim osobama pokazalo je da je od 43 osobe njih 20 imalo alel B*2702, dok ih je 15 imalo alel B*2705. Od preostalih 6 osoba tri su bile pozitivne za alel B*2730, a za 3 osobe nismo mogli odrediti o kojem je alelu riječ.

U tablici 1 prikazani su produženi haplotipovi alela HLA-B*2702. Od 20 haplotipova, koji su sadržavali alel HLA-B*2702, šesnaest ih je na lokusu HLA-DRB1 imalo specifičnost HLA-DRB1*16. Tih 16 haplotipova bilo je identično na svim ispitivanim lokusima

osim lokusa HLA-A gdje je najveću učestalost imao alel HLA-A2 (7 haplotipova), a slijede ga HLA-A28 (4 haplotipa) i HLA-A3 (3 haplotipa). Na svih 20 haplotipova na mikrosatelitskom lokusu D6S2927 utvrđen je alel D6S2927-1 (213pb), a na mikrosatelitu STR_MICA alel STR_MICA-A4 (179pb). Jedine razlike među haplotipovima alela HLA-B*2702 uočene su na mikrosatelitskom lokusu TNFa. Naime, na lokusu TNFa na 16 je haplotipova bio prisutan alel TNFa-9 (113pb) i to među onim haplotipovima koji su na lokusu DRB1

Tablica 1. Produženi haplotipovi alela HLA-B*2702 (N=20)
Table 1. Extended HLA-B*2702 haplotypes (N=20)

HLA-A	B*	Mikrosatelitski alel			HLA-DRB1*	Broj haplotipova
		D6S2927 (parova baza)	STR_MICA (parova baza)	TNFa (parova baza)		
2	2702	213	179	113	16	7
28	2702	213	179	113	16	4
3	2702	213	179	113	16	3
2	2702	213	179	115	11	1
3	2702	213	179	115	11	1
3	2702	213	179	107	13	1
1	2702	213	179	113	16	1
29	2702	213	179	115	11	1
66	2702	213	179	113	16	1

Tablica 2. **Produženi haplotipovi alela HLA-B*2705 (N=15)**

Table 2. **Extended HLA-B*2705 haplotypes (N=15)**

HLA-A	HLA-B*	Mikrosatelitski alel			HLA-DRB1*	Broj haplotipova
		D6S2927 (parova baza)	STR_MICA (parova baza)	TNFA (parova baza)		
2	2705	213	179	115	01	2
2	2705	213	179	115	12	2
2	2705	213	179	115	11	1
2	2705	225	179	117	04	1
2	2705	213	179	107	01	1
2	2705	213	179	107	11	1
2	2705	213	179	105	11	1
1	2705	213	179	115	11	1
3	2705	213	179	107	11	1
24	2705	213	179	105	04	1
24	2705	213	179	121	15	1
24	2705	213	179	107	08	1
32	2705	213	179	107	15	1

Tablica 3. **Produženi haplotipovi alela HLA-B*2730 (N=3)**

Table 3. **Extended HLA-B*2730 haplotypes (N=3)**

HLA-A	HLA-B*	Mikrosatelitski alel			HLA-DRB1*	Broj haplotipova
		D6S2927 (parova baza)	STR_MICA (parova baza)	TNFA (parova baza)		
3	2730	213	179	113	16	3

Tablica 4. **Produženi haplotipovi gena HLA-B27 kojima nije određen alel (N=3)**

Table 4. **Extended HLA-B27 haplotypes (N=3)**

HLA-A	HLA-B*	Mikrosatelitski alel			HLA-DRB1*	Broj haplotipova
		D6S2927 (parova baza)	STR_MICA (parova baza)	TNFA (parova baza)		
2	27	213	179	107	01	2
32	27	213	179	107	01	1

imali alel DRB1*16. Od četiri preostala haplotipa, koji nisu imali specifičnost HLA-DRB1*16, u tri je utvrđena specifičnost HLA-DRB1*11 i oni su na lokusu TNFA imali alel TNFA-10 (115pb), dok je jedan haplotip sa specifičnošću HLA-DRB1*13 na lokusu TNFA imao alel TNFA-6 (107pb).

Alel B*2705 bio je uočen na 15 haplotipova te smo stoga analizirali i 15 produženih haplotipova ovog alela. Kao što se može vidjeti iz tablice 2, šest različitih specifičnosti lokusa DRB1 pojavilo se u haplotipu s alelom HLA-B*2705. Najčešće smo na lokusu DRB1 uočili specifičnost DRB1*11 (5 puta), a alel B*2705 dolazio je još u kombinaciji s alelom DRB1*01, *04, *08, *12 i *15. Međutim, ni na jednom haplotipu ovog alela gena HLA-B*27 nije bila prisutna specifičnost DRB1*16. Na mikrosatelitskom lokusu D6S2927 u 14 haplotipova je utvrđen isti alel, i to alel D6S2927-1 (213pb), a samo se jednom javio alel D6S2927-4 (225pb). Slična

je situacija bila i na mikrosatelitskom lokusu STR_MICA gdje je alel STR_MICA-A4 (179pb) otkriven na 14 haplotipova dok jedan uzorak nije testiran. Na lokusu TNFA utvrđeno je 5 različitih alela, od kojih je alel TNFA-10 (115pb) bio najčešći (40,0%).

Osim analize produženih haplotipova najčešćih alela gena HLA-B*27, analizirali smo i produžene haplotipove rijetkog alela HLA-B*2730 (tablica 3). Sva 3 haplotipa, koji su imali alel HLA-B*2730, imali su iste alele na svim testiranim lokusima i to: HLA-A3, -B*2730, -D6S2927-1, -STR_MICA-A4, -TNFA-9, DRB1*16.

U našem istraživanju postajala su i 3 haplotipa gena HLA-B*27 kojima nije bio određen alel zbog nedovoljne količine uzorka. Osim razlika na lokusu HLA-A, gdje se na 2 haplotipa javila specifičnost HLA-A2, a na jednom HLA-A32, na svim ostalim lokusima na ova 3 haplotipa našli smo iste alele: HLA-B*27, -D6S2927-1, -STR_MICA-A4, -TNFA-6, -DRB1*01 (tablica 4).

Rasprava

Povezanost gena HLA-B*27 i AS-a, odnosno drugih SpA, poznata je već gotovo 40 godina. Upravo ta

je povezanost razlog za brojna istraživanja gena HLA-B*27. Poznato je na temelju dosadašnjih rezultata istra-

živanja da nisu svi aleli gena HLA-B*27 podložni za razvoj bolesti, te se smatra da je veza gena HLA-B*27 i SpA starija od nastanka pojedinih alela (1,2).

Otkriće novog alela HLA-B*2730 među stanovnicima Hrvatske navelo nas je na istraživanje produženih haplotipova tog alela te usporedbu s produženim haplotipovima drugih, mnogo češćih alela gena HLA-B*27 prisutnih u našoj populaciji.

Tijekom istraživanja prikupili smo skupinu obitelji u kojima su jedan ili oba roditelja bili pozitivni za gen HLA-B*27 te 3 obitelji u kojima smo dokazali postojanje alela HLA-B*2730. Analiza produženih haplotipova uključila je, osim klasičnih gena HLA (lokusi HLA-A i -DRB1), i mikrosatelitske lokuse smještene u regiji između lokusa HLA-B i -DRB1. Naime, analiza haplotipova bi mogla omogućiti bolje razumijevanje odabira peptida, kao i drugih procesa koji se javljaju tijekom imunološkog odgovora.

Određivanjem alela gena HLA-B*27 među pozitivnim osobama utvrdili smo najveću učestalost alela B*2702 (20 osoba), dok je 15 osoba imalo alel B*2705, što nije u skladu s rezultatima prijašnjih istraživanja provedenih u hrvatskoj populaciji u kojima je najveću učestalost pokazao alel B*2705. Ovakvo neslaganje s ranije objavljenim rezultatima je posljedica toga što naš uzorak nije bio nasumično odabran, već smo u njega uključili i 16 obitelji izabranih na temelju nazočnosti gena B*27 i gena DRB1*16. Budući da smo u našem istraživanju primijetili da se gen HLA-DRB1*16 pojavljivao isključivo u haplotipu s alelom HLA-B*2702, a ni jednom se nije pojavio u haplotipu s alelom HLA-B*2705, očito je da iznenađujuće velika učestalost alela B*2702 proizlazi iz našeg načina odabira ispitanika.

Nakon što je tijekom rutinskog rada u Zavodu za tipizaciju u tri obitelji utvrđen haplotip HLA-A3-B*2730-DRB1*16, pretpostavili smo mogućnost da će se u haplotipu s genom HLA-B*27 koji sadrži i alele HLA-A3 i HLA-DRB1*16 uvijek pojaviti rijetki alel HLA-B*2730. Ta se pretpostavka pokazala donekle točnom nakon što je analizom utvrđeno i nekoliko haplotipova koji su imali alel B*2702, tj. haplotip HLA-A3-B*2702-DRB1*16.

Istraživanje je nadalje usmjereno na analizu produženih haplotipova HLA-A-B*27-D6S2927-STR_MICA-TNFa-DRB1. Kao što se i moglo očekivati zbog male udaljenosti između lokusa, najjača neravnoteža udruživanja utvrđena je između alela lokusa HLA-B i alela mikrosatelitskih lokusa D6S2927 i STR_MICA. Tako se, u pravilu, bez obzira na alele gena HLA-B*27 i -DRB1 prisutne na određenom haplotipu, na lokusu D6S2927 javljao alel D6S2927-1 (213pb), a na lokusu STR_MICA alel STR_MICA-A4 (179pb). Takva pravilnost, međutim, nije uočena na mikrosatelitskom lokusu TNFa, gdje su se pojavljivali različiti aleli. Ipak, je na lokusu

TNFa na najvećem broju produženih haplotipova alela HLA-B*2702 (80,0 %) pronađen alel TNFa-9 (113pb) što je rezultat neravnoteže udruživanja tog alela s alelom HLA-DRB1*16, dok se ni u jednom haplotipu alela HLA-B*2705 nije pojavio alel TNFa-9 (113pb).

Daljnji je cilj bila analiza haplotipova koji su sadržavali rijetki alel HLA-B*2730, koji je prvi put otkriven u slovenskoj populaciji (16), a potom je utvrđen i u članova 3 hrvatske obitelji. Naime, htjeli smo vidjeti postoji li razlika u alelima testiranih mikrosatelita između produženog haplotipa ovog rijetkog alela i alela B*2702 i B*2705. Unatoč malom uzorku, naši su rezultati ukazali na očuvanost produženog haplotipa alela HLA-B*2730 (HLA-A3-B*2730-D6S2927-1-STR_MICA-A4-TNFa-9-DRB1*16). Riječ je o istim alelima mikrosatelitskih lokusa koji dolaze u kombinaciji i s alelom HLA-B*2702, što je u skladu i s pretpostavljenom evolucijom alela HLA-B*2730. Naime, smatra se da je alel B*2730 nastao genskom konverzijom u kojoj je alel HLA-B*2702 primio egzon 3 od nekog od alela lokusa HLA-B (uključujući većinu alela gena HLA-B*44) koji imaju takav egzon 3. Sličan postanak ima i alel B*2719 čiji je egzon 3 identičan onom alela B*2730, ali mu je egzon 2 kao u alela B*2705. Postoje čak teorije da je alel B*2730 nastao konverzijom alela B*2702 i alela B*2719, međutim to je manje vjerojatno s obzirom na zastupljenost alela B*2719 u svijetu. Usporedba sekvenci najpolimorfnijih dijelova egzona 2 i 3 različitih alela gena HLA-B*27 te alela B*4402 prikazana je na slici.

Dosadašnji rezultati istraživanja o rasprostranjenosti alela B*2730 navode nas na pretpostavku da je ovaj alel možda nastao na prostorima jugoistočne Europe (Kosovo) od kuda se proširio u Hrvatsku i Sloveniju. U prilog tome ide činjenica da je obitelj iz Slovenije u koje je prvi put otkriven ovaj alel kosovskog podrijetla, kao i prva obitelj u kojoj je u Hrvatskoj otkriven alel B*2730. Međutim, druge dvije obitelji su hrvatskog podrijetla i žive na prostorima Hrvatske (Istra i Zagorje) najmanje 4 generacije. Druga mogućnost je da je alel B*2730 nastao na Bliskom Istoku i da se od tuda proširio u druge krajeve. Za konačan zaključak o podrijetlu alela B*2730 neophodno je provesti populacijska istraživanja o njegovoj prisutnosti u prvom redu na Bliskom Istoku, ali i drugim dijelovima svijeta. Znanje o rasprostranjenosti alela B*2730 može biti korisno ne samo u daljnjim istraživanjima podložnosti, odnosno zaštite od AS-a i drugih SpA, već i u antropološkim istraživanjima gdje se ovakvi rijetki aleli koriste kao genetski biljezi u praćenju migracija populacija, kao i međusobnog miješanja populacija.

Naš uzorak sadržavao je i 3 identična haplotipa kojima nije određen alel gena HLA-B*27. Riječ je o haplotipu: HLA-B*27-D6S2927-1(213pb)-STR_MICA-

Slika. Usporedba nukleotidnih slijedova koji kodiraju egzone 2 i 3 alela HLA-B*2702, B*2705, B*2719, B*2730 i B*4402
 Figure. Nucleotide sequence alignments of exons 2 and 3 of HLA-B*2702, B*2705, B*2719, B*2730 and B*4402

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
B*2702	ATGCGGGTCA	CGGCGCCCGG	AACCTCCTC	CTGCTGCTCT	GGGGGCGAGT	GGCCCTGACC	GAGACCTGGG	CTG GCTCCCA	CTCCATGAGG	TATTTCCACA
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----- -----	-----	-----
B*2719	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*** -----	-----	-----
B*2730	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*** -----	-----	-----
B*44020101	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-C -----	-----	-----T-----
	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
B*2702	CCTCCGTGTC	CCGGCCCGGC	CGCGGGGAGC	CCCCTTCAT	CACCGTGGGC	TACGTGGACG	ACACGCTGTT	CGTGAGGTTC	GACAGCGACG	CCGCGAGTCC
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2719	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2730	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*44020101	--G--A--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--A-----
	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
B*2702	GAGAGAGGAG	CCGCGGGCGC	CGTGGATAGA	GCAGGAGGGG	CCGGAGTATT	GGGACCGGGA	GACACAGATC	TGCAAGGCCA	AGGCACAGAC	TGACCGAGAG
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2719	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2730	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*44020101	---GA---	-----	-A-----	-----	-----	-----	-----	-C---A---	-CA-----	-T-----
	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400
B*2702	AACCTGCGGA	TCGCGCTCCG	CTACTACAAC	CAGAGCGAGG	CCG GGTCTCA	CACCTCCAG	AATATGTATG	GCTGCGACGT	GGGCGCGAC	GGGCGCCTCC
B*270502	G-----	C-CT---	-----	-----	--- ---	-----	-----	-----	-----	-----
B*2719	G-----	C-CT---	-----	-----	--- ---	--T-A---	-GG---C-	-----	-----	-----
B*2730	-----	-----	-----	-----	--- ---	--T-A---	-GG---C-	-----	-----	-----
B*44020101	-----C-	C-----	-----	-----	--- ---	--T-A---	-GG---C-	-----	-----	-----
	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500
B*2702	TCCGCGGGTA	CCACCAGGAC	GCCTACGACG	GCAAGGATTA	CATCGCCCTG	AACGAGGACC	TGAGCTCCTG	GACCGCCGCG	GACACGGCGG	CTCAGATCAC
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2719	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2730	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*44020101	-----	TG-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----G---	-----C---	-----
	510	520	530	540	550	560	570	580	590	600
B*2702	CCAGCGCAAG	TGGGAGGCGG	CCCCTGTGGC	GGAGCAGCTG	AGAGCCTACC	TGGAGGGCGA	GTGCGTGGAG	TGGCTCCGCA	GATACTGGA	GAACGGGAAG
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2719	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2730	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*44020101	-----	-----	-----	-----GAC	-----	-----CT	-----	-C-----	-----	-----
	610	620	630	640	650	660	670	680	690	700
B*2702	GAGACGCTGC	AGCGCGCGG A	CCCCCAAAG	ACACACGTGA	CCCACCACC	CATCTCTGAC	CATGAGGCCA	CCCTGAGGTG	CTGGGCCCTG	GGCTTCTACC
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2719	-----	----- *	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
B*2730	-----	----- *	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
B*44020101	-----	-----	-----T-----	-----	-----	-----	-----	-----T--	-----	-----
	710	720	730	740	750	760	770	780	790	800
B*2702	CTGCGGAGAT	CACACTGACC	TGGCAGCGGG	ATGGCGAGGA	CCAAACTCAG	GACACTGAGC	TTGTGGAGAC	CAGACCAGCA	GGAGATAGAA	CCTTCCAGAA
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2719	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
B*2730	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
B*44020101	-----	-----	-----	-----	-----	-----C-----	-----	-----	-----	-----
	810	820	830	840	850	860	870	880	890	900
B*2702	GTGGGCAGCT	GTGTTGGTGC	CTTCTGGAGA	AGAGCAGAGA	TACACATGCC	ATGTACAGCA	TGAGGGGCTG	CCGAAGCCCC	TCACCTGAG	ATGGG AGCCG
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----- -----
B*2719	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	***** *****
B*2730	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	***** *****
B*44020101	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----- -----
	910	920	930	940	950	960	970	980	990	1000
B*2702	TCTTCCAGT	CCACCGTCC	CATCGTGGC	ATTGTTGCTG	GCCTGGCTGT	CCTAGCAGTT	GTGGTCATCG	GAGCTGTGGT	CGTGTCTGTG	ATGTGTAGGA
B*270502	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
B*2719	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
B*2730	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
B*44020101	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
	1010	1020	1030	1040	1050	1060	1070	1080	1090	
B*2702	GGAAGAGCTC	AG GTGGAAAA	GGAGGGGAGCT	ACTCTCAGGC	TGCGT GCAGC	GACAGTGCCC	AGGGCTCTGA	TGTGTCTCTC	ACAGCTTGA	
B*270502	-----	-- -----	-----	-----	----- -----	-----	-----	-----	-----	
B*2719	*****	** *****	*****	*****	***** *****	*****	*****	*****	*****	
B*2730	*****	** *****	*****	*****	***** *****	*****	*****	*****	*****	
B*44020101	-----	-- -----	-----	-----	----- -----	-----	-----	-----	-----	

Identični nukleotidi označeni su crticama

A4(179pb)-TNFa-6(107pb)-DRB1*01. Budući da ovaj haplotip ne sadrži alele DRB1*16 i TNFa-9 (113pb), možemo pretpostaviti da ne sadrži ni alel HLA-B*2702.

Na kraju, treba istaknuti da su mikrosatelitski biljezi i istraživanja produženih haplotipova HLA danas

snažno oruđe koje omogućuje bolje definiranje evolucije, podrijetla i migracija različitih populacija, kao i usporedbu različitih populacija. Spoznaje do kojih smo došli u ovom istraživanju, o mogućnosti definiranja alela gena HLA-B*27 na temelju analize produženih haplotipo-

va koji sadrže mikrosatelitski lokus TNFa, mogu imati daljnju primjenu u razjašnjavanju uloge pojedinih alela gena HLA-B*27, i njemu susjednih mikrosatelita u pojavi spondiloartropatija te ukazati na peptide koji su važni u patogenezi ovih bolesti. U buduća istraživanja

trebalo bi uključiti osobe oboljele od spondiloartropatija koje su pozitivne i negativne za gen HLA-B*27, kako bi se analizom njihovih produženih haplotipova utvrdio onaj produženi haplotip na temelju kojeg bi se mogao predvidjeti razvoj bolesti.

Zaključak

Analizom produženih haplotipova utvrdili smo najjaču neravnotežu udruživanja između alela lokusa HLA-B i alela mikrosatelitskih lokusa D6S2927 i STR_MICA budući da na svim haplotipovima gena HLA-B*27, bez obzira na alel gena HLA-B*27, na mikrosatelitskom lokusu D6S2927 uočen alel D6S2927-1 (213pb), a na lokusu STR_MICA alel STR_MICA-A4 (179pb). Na lokusu TNFa na najvećem broju produženih haplotipova alela HLA-B*2702 (80,0%) pronađen je alel TNFa-9

(113pb) što je rezultat neravnoteže udruživanja tog alela s alelom HLA-DRB1*16, dok se u niti jednom haplotipu alela HLA-B*2705 nisu pojavili aleli TNFa-9 (113pb) i HLA-DRB1*16. Nije uočena razlika između produženih haplotipova alela B*2702 i B*2730 što govori u prilog nastanku alela B*2730 od alela B*2702. Produženi haplotip rijetkog alela HLA-B*2730 u sve je 3 obitelji bio isti (HLA-A3-B*2730-D6S2927-1-STR_MICA-A4-TNFA-9-DRB1*16), što ukazuje na njegovu očuvanost.

Literatura

1. Blanco-Gelaz MA, Lopez-Vazquez A, Garcia-Fernandez S, Martinez-Borra J, Gonzalez S, Lopez-Larrea C. Genetic variability, molecular evolution, and geographic diversity of HLA-B27. *Human Immunology* 2001;62:1042-1050.
2. Khan MA. Prevalence of HLA-B27 in world populations. U: Lopez-Larrea C, ur. *HLA-B27 in the development of spondyloarthropathies*. Austin, TX: Landes, Springer. 1998:1-16.
3. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S. i sur. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997;49:116-123.
4. Witter K, Albert T, Volgger A, Zahn R, Scholz S. Routine HLA sequence-specific-oligonucleotide typing and confirming sequence-based typing of a prospective bone marrow donor identified a novel B*27 allele, HLA-B*2734. *Tissue Antigens* 2006;68:527-28.
5. Li Z, Zou HY, Shao CP, Tang S, Wang DM. Identification of a novel HLA-B*56 allele, B*5618 and an extension of B*2736 by sequence-based typing. *Tissue Antigens* 2007;69:365-366.
6. Ramos M, Lopez de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002;60:191-205.
7. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006;3:601-609.
8. Varnavidou-Nicolaidou A, Karpasitou K, Georgiou D. i sur. HLA-B27 in the Greek Cypriot population: Distribution of subtypes in patients with ankylosing spondylitis and other HLA-B27 related diseases. The possible protective role of B*2707. *Human Immunology* 2004;65:1451-1454.
9. Akkoc N, Khan MA. HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *APLAR J Rheumatol* 2005;8:146-153.
10. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK. i sur. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis: evidence for new associations. *Tissue Antigens* 1995;45:169-176.
11. Paladini F, Taccari E, Fiorillo MT. i sur. Distribution of HLA-B27 subtypes in Sardinia and continental Italy and their association with spondylarthropathies. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:3319-3321.
12. Armas JB, Gonazalez S, Martinez-Borra J. i sur. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitope. *Tissue Antigens* 1999;53:237-243.
13. Arnaiz-Villena A, Martinez-Laso J, Gomez-Casado E. i sur. Relatedness among Basques, Portuguese, Spaniards, and Algerians studied by HLA allelic frequencies and haplotypes. *Immunogenetics* 1997;47:37-43.
14. Garcia-Fernandez S, Gonzalez S, Mina Blanco A, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz M, Lopez-Vazquez A, Lopez-Larrea C. New insights regarding HLA-B27 diversity in Asian population. *Tissue Antigens* 2001;58:259-262.
15. Voorter CEM, Swelsen WTN, van der Berg-Loonen EM. B*27 in molecular diagnostics: Impact of new alleles and polymorphism outside exons 2 and 3. *Tissue Antigens* 2002;60:25-35.
16. Vidan-Jeras B, Kunilo S, Fae I, Kandus A, Fischer GF. A novel HLA-B*2730 allele found in a Slovene patient affected with IgA nephropathy. *International Journal of Immunogenetics* 2006;33:371-373.
17. Grubić Z, Štingl K, Čečuk-Jeličić E, Žunec R, Kerhin-Brkljačić V. Application of HLA microsatellite loci. *Periodicum biologorum* 2004;106:255-258.
18. Foissac A, Cambon-Thomsen A. Microsatellites in the HLA region: 1998 update. *Tissue Antigens* 1998;52:318-352.
19. Thomas R, Philip J, Banerjee M. Association of an extended haplotype of HLA class I alleles and their flan-

king microsatellites with spondyloarthropathies in South Indian patients. *Human Immunology* 2006;67:318-323.

20. Rueda B, Pascual M, Lopez-Nevot MA, Gonzalez E, Martin J. A new allele within the transmembrane region of the human MICA gene with seven GTC repeats. *Tissue Antigens* 2002;60:526-528.

21. Grubić Z, Štingl K, Žunec R, Car H, Čečuk-Jeličić E, Brkljačić-Kerhin V. Linkage disequilibrium

between human leucocyte antigen-B and closely linked microsatellites in the Croatian population. *Tissue Antigens* 2007;69:86-94.

22. Gourraud PA, Mano S, Barnetche T, Carrington M, Inoko H, Cambon-Thomsen A. Integration of microsatellite characteristics in the MHC region: a literature and sequence based analysis. *Tissue Antigens* 2004;64:543-555.

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb - Novi Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

³Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb

DERMATOGLYPHICS OF DIGITOPALMAR COMPLEX IN FORTY MALE PATIENTS AFFECTED BY RHEUMATOID ARTHRITIS - QUANTITATIVE ANALYSIS

DERMATOGLIFI DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U ČETRDESETORICE MUŠKIH BOLESNIKA OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA - KVANTITATIVNA ANALIZA

Miljenko Cvjetičanin¹ ♦ Zrinka Jajić² ♦ Ivo Jajić³

*At night, Jehovah, my very bones have been bored through (and dropped)
from off me, and (pains) gnawing me do not take any rest.*

Job 30:17, NW.

Summary

Quantitative analysis of digitopalmar ridge count was performed in forty male patients with rheumatoid arthritis to evaluation of genetic factors in that disease. Twenty five variables (ridge count on each of ten fingers, their sum on five and ten fingers, four traits on each palm, i. e. ridge count between a-b, b-c and c-d triradii, their sum on each and both palm and at angle on two palms and their bilateral sum) were determined. The data thus obtained were compared with digitopalmar prints of 200 healthy men who served as a control group. A sig-

nificant difference from the control group was found in eight variables. Ridge count was increased on the first and fifth finger bilaterally, on the fourth right finger tip, and their sum on each, and both fists. Accordingly, a polygenic system identical in some loci to the polygenic system predisposing to rheumatoid arthritis susceptibility might be found responsible for the dermatoglyphic pattern development. That means that they could used, and that is the aim of this study, as a diagnostic tool in rheumatic diseases.

Key words

dermatoglyphic pattern, rheumatoid arthritis, male sex, quantitative dermatoglyphic analysis

Sažetak

Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa provedena je u četrdesetorice muškaraca s reumatoidnim artritismom zbog procjene udjela genetičkih čimbenika u toj bolesti. Ispitano je 25 varijabli (broj kožnih grebenova na svakom od deset prstiju, njihov zbroj na pet i deset prstiju, četiri značajke na dlanovima: broj grebenova između a-b, b-c i c-d triradijusa, zatim njihov zbroj na svakom dlanu i obostrano, te atd kutovi na svakom dlanu i njihov obostrani zbroj). Dobiveni podaci uspoređeni su s dvjesto pari otisaka zdravih muškaraca koji su poslu-

žili kao kontrolna skupina. Statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu skupinu, u smislu povećanog broja grebenova, nađene su na prvom i petom prstu obostrano, te četvrtom desno, zatim njihovu zbroju na svakoj šaci posebno i obje zajedno. Prema tome, moguće je pretpostaviti kako je poligenetički sustav odgovoran za razvoj dermatoglifa identičan s nekim lokusima za oboljevanje od reumatoidnog artritisa u muškaraca, što znači kako bi se dermatoglifi mogli iskoristiti kao dijagnostičko sredstvo u reumatskim bolestima.

Ključne riječi

dermatoglifi, reumatoidni artritis, muški spol, kvantitativna dermatoglifska analiza

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory type of arthritis. RA is more common in women than men, and typical onset for the disease is between 25 and 50 years of age. Symptoms of rheumatoid arthritis include swelling, loss of movement, stiffness, and pain of joints, most commonly the fingers and wrists. RA is to be feared and respected because it is a systemic autoimmune chronic condition that affects internal organs as well as joints (1).

RA has a multifactorial etiology, with twin studies indicating that genetic factors account for 60% of the variance in liability to disease. HLA genes contribute 30-50% of the genetic risk, although the extent to which HLA determines disease severity rather than disease susceptibility continues to be debated. The HLA association may, to an extent, explain the geographic variation in the prevalence of disease. The importance of non-HLA genes in RA is currently emerging from large-scale linkage and candidate gene association studies. The excess of RA among females indicates an influence of hormonal and reproductive factors. Parity, breast feeding, and the use of exogenous hormones have been implicated in determining susceptibility to the disease. Environmental and lifestyle factors implicated include obesity, dietary exposure to antioxidants, smoking, coffee consumption and certain specific occupational exposures. There is no conclusive epidemiological evidence for a single infectious trigger, have concluded MacGregor and Silman, in their summary of classification and epidemiology of RA (2).

The association of RA with some chromosomes and the genes in them was well established. By the procedure of Genome-wide meta-analysis (meta analysis being increasingly used as a tool for integrating data from different studies of complex phenotypes, because the power of any one study to identify causal loci is limited), for rheumatoid arthritis, was provided marginal evidence ($p < 0.05$) of linkage for chromosome 1,

Material and methods

Dermoglyphs of forty male RA patients was analysed according to the American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria (18), and in keeping with the instructions provided by Miličić et al. (19). Results were compared with 200 dermoglyphs of phenotypically normal men from the Zagreb area, obtained from the Institute of Anthropology in Zagreb (17). Palmar prints were taken by use of finely granulated silver-gray powder onto a transparent, adhesive tape (20).

Twenty-five variables, abbreviated and designated as follows, were examined by the quantitative dermoglyphics analysis: 1. **FRD1** ridge count on the first finger of the right hand; 2. **FRD2** ridge count on the second finger of the right hand; 3. **FRD3** ridge count on the third

2, 5 and 8, strong evidence ($p < 0.01$) on chromosome 8 and 16, and overwhelming evidence in the HLA region of chromosome 6 (3). The connection DR4 and DR1 was well known (4,5). On the molecular level, the link of a set of related HLA-DR alleles, DRB1*0101 (DR1), DRB1*0401 (DR4/Dw4), DRB1*0404 (DR4/Dw14), DRB1*0405 (DR4/Dw15) and DRB1*1402 (DR6/Dw16), which share amino acid sequence EQ(K/R)RAA and also have an increased susceptibility to develop RA has been well established (6), and for Croatian population to: DRB1*0101, DRB1*0401 and DRB1*0404 (7). The next, in chromosome 1, is PTPN22 one of number of protein tyrosine phosphatases involved in regulating the immune response, gene which increasing risk of RA by 40-70 percent in Caucasian populations (8). Then, very interesting are two genes in chromosome 9 which are responsible for the inflammation associated with RA: TRAF 1 and C 5. TRAF 1 codes for tumor necrosis factor, a specific target for many new biologic drugs used to treat RA. C 5 codes for complement, a protein that also play big role in inflammation. A double shot of that genetic mutation, increased the risk for RA by 87 percent, and second gene mutation, found in a region known as STAT 4 in chromosome 2 (STAT 4 controls a signaling molecule involved in the effects of immune system compound called cytokines, including as IL-12 and some types of interferon which also are involved in inflammation), one who had two copies of that gene, had a 60 percent higher risk of RA (9).

There are three new papers of RA dealing with in dermatoglyphic study (10,11,12) and with two of them partially, could be compared to ours previous (13,14). Dermatoglyphic analysis should be strictly separated according to sex, because of the great impact of sex chromosomes and sex hormones on the dermatoglyphic traits (15,16). Even significant sex differences have been found within control groups (17).

finger of the right hand; 4. **FRD4** ridge count on the fourth finger of the right hand; 5. **FRD5** ridge count on the fifth finger of the right hand; 6. **TFRCD** total ridge count on all five fingers of the right hand; 7. **a-b rcD** ridge count between a-b triradii of the right hand; 8. **b-c rcD** ridge count between b-c triradii of the right hand; 9. **c-d rcD** ridge count between c-d triradii of the right hand; 10. **a-d rcD** ridge count between a-d triradii of the right hand; 11. **atd D** atd angle on the right palm; 12. **FRL1** ridge count on the first finger on the left hand; 13. **FRL2** ridge count on the second finger on the left hand; 14. **FRL3** ridge count on the third finger on the left hand; 15. **FRL4** ridge count on the fourth finger on the left hand; 16. **FRL5** ridge count on the fifth finger on the left hand; 17. **TFRCL** to-

tal ridge count on all five fingers of the left hand; 18. **a-b rcL** ridge count between a-b triradii of the left hand; 19. **b-c rcL** ridge count between b-c triradii of the left hand; 20. **c-d rcL** ridge count between c-d triradii of the left hand; 21. **a-c rcL** ridge count between a-c triradii of the left hand; 22. **atd L** atd angle on the left hand; 23. **TFRC**

total ridge count on all ten fingers; 24. **TPRC** bilateral ridge count between all triradii of the palms; 25. **ATDDL** bilateral sum of palmar atd angle (in degrees).

Student's t-test was used to test the statistically significant differences in the ridge count between the patients and control group.

Results

Results are tabularly presented in tables 1-3.

Ridge count on the first, fourth, fifth finger and on all five fingers of the right hand was significantly greater in RA patients compared with controls at the risk level 0.2%, 1.5%, 0.4% and 0.4% respectively. This is pre-

sented by FRD1, FRD4, FRD5 and TFRCD variables in table 1. Ridge count on the first, fifth and on all five fingers of the left hand was significantly greater in RA patients compared with controls at the risk level 0.0%, 0.0% and 0.3%, respectively. This is presented by FRL1,

Table 1. Quantitative properties of right hand digitopalmar complex in patients and control subjects
Tablica 1. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na desnoj ruci

Variable	Patient group			Control group			p	Risk level
	n	x	SD	n	x	SD		
FRD1	40	22.33	5.10	200	19.38	5.63	.002	stat.signif.differ.fr.controls
FRD2	40	13.68	6.85	200	11.42	7.27	.071	
FRD3	40	13.75	6.40	200	11.99	6.58	.121	
FRD4	40	18.68	4.78	200	16.16	6.15	.015	stat.signif.differ.fr.controls
FRD5	40	16.50	4.48	200	13.64	5.16	.001	stat.signif.differ.fr.controls
TFRCD	40	84.48	20.02	200	72.57	24.65	.004	stat.signif.differ.fr.controls
a-b rcD	40	37.03	5.84	194	37.94	6.07	.384	
b-c rcD	40	29.83	5.17	194	28.58	5.87	.215	
c-d rcD	40	43.13	4.93	200	41.85	6.86	.264	
a-d rcD	40	109.98	11.84	194	108.47	13.39	.510	
atd D	40	45.70	10.34	200	47.43	8.27	.251	

Table 2. Quantitative properties of left hand digitopalmar complex in patients and control subjects
Tablica 2. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na lijevoj ruci

Variable	Patient group			Control group			p	Risk level
	n	x	SD	n	x	SD		
FRL1	40	20.50	5.72	200	16.20	6.14	.000	stat.signif.differ fr.controls
FRL2	40	12.35	6.36	200	10.76	6.78	.172	
FRL3	40	13.63	6.72	200	11.78	6.37	.098	
FRL4	40	17.55	5.11	200	16.25	6.17	.149	
FRL5	40	16.52	4.15	200	13.50	4.60	.000	stat.signif.differ fr.controls
TFRCL	40	80.75	21.94	200	68.47	21.94	.003	stat.signif.differ fr.controls
a-b rcL	40	44.85	5.40	200	43.58	7.05	.283	
b-c rcL	40	29.85	5.65	191	28.71	5.85	.262	
c-d rcL	40	35.63	7.50	191	36.60	7.00	.428	
a-d rcL	40	110.35	11.98	191	109.02	14.79	.595	
atd L	40	40.95	8.89	200	47.86	7.70	.166	

Table 3. Quantitative properties of digitopalmar complex on both hands in patients and control subjects
Tablica 3. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na obje ruke zajedno

Variable	Patient group			Control group			p	Risk level
	n	x	SD	n	x	SD		
TFRC	40	165.48	40.89	200	141.03	47.44	.002	stat.signif.differ fr.controls
TPRC	40	220.33	22.90	188	217.94	27.19	.565	
ATDDL	40	91.65	14.30	200	95.28	14.30	.226	

FRL5 and TFRCL variables in table 2. Ridge count on all ten fingers was significantly greater compared with

controls at the risk level 0.2%, presented by TFRC variable table 3.

Discussion

We have made such a research in women RA patients (21), but it could not be compared with this, in men, because of the reasons mentioned before (15,16,17). The another paper (10) dealing with, is uncomparable to our because of his qualitative dermatoglyphic analysis.

That is why we could compare our investigation only with men RA patients. Belov in 1985, found no metric alterations of the dermatoglyphic pattern in a sample of 69 men (22). Taneja et al. in 1993, in metric characteristics recorded an increase in the total sum of ridges on ten fingers which, however, did not reach statistical significance in nine male patients (23). Hwang et al, 2005, in 57 male patients found the total fingerprint ridges more numerous compared to controls of 2095 normal Korean males (11) what is the exactly the same to ours. Rajangam et al, 2008, were observed a trend towards significance in right hand male patients with respect to their increase in "total finger ridge count" (12).

In the purpose of differential diagnostics, however, it is interesting to compare to psoriatic arthritis 20 men from the third group of Moll and Wright clinical subtypes (rheumatoid like polyarthritis) (24). Statistically significant differences in relation to control group were found in 11 variables in psoriatic patients in the sense of decreased ridges: on the second (FRD2), the

third (FRD3) and on the all five fingers (TFRC), then between triradii a-d (a-d rcD) and the ATDD angle (in degrees) on the right hand. On the left hand, on the second (FRL2), the fourth (FRL4) and on the all five fingers (TFRCL), then the ATDL angle (in degrees). Lastly, on the all ten fingers (TFRC) and ATDDL angle of both hands, in decreased number of ridge to. Statistically significant differences between RA and psoriatic arthritis patients (rheumatoid like) were found in 16 of 25 variables in the sense of decreased ridges in psoriatic arthritis patients to those with RA: on the first (FRD1), second (FRD2), third (FRD3), fourth (FRD4), fifth (FRD5), and on the all five fingers (TFRC) of the right hand, and between triradii a-d rcD and ATDD angle (in degrees) on the right hand to. Then on the first (FRL1), second (FRL2), fourth (FRD4), fifth (FRL5), and on the all five fingers (TFRC) and ATDL angle (in degrees) on the left hand, and on all ten fingers (TFRC) and ATDL angles (in degrees of both hands (25). We have found statistically significant differences between RA and psoriatic arthritis women polyarthritic (rheumatoid like) form in ten variables: on the third, the fourth and the fifth finger, on the fingers of each hand separately and both together, and between triradii ab rcL on the left palm to (26).

Conclusion

In conclusion, it seems quite likely, based on our own (27-36) and other studies performed to date (37-43), that

this simple, inexpensive and non-aggressive genetic method may be used as a diagnostic tool in rheumatic diseases.

References

1. Wei N. Is Rheumatoid Arthritis A Genetic Disease? <http://arthritis-treatments.blogspot.com/2007/10/is-rheumatoid-arthritis-genetic-disease>.
2. MacGregor JA, Silman AJ. Classification and epidemiology of RA. In: Hochberg MC. et al. *Rheumatology*. Fourth Edition. Philadelphia. Mosby, Elsevier. 2008;1:760.
3. Etzel CJ, Chen WV, Shepard N, Jawaheer D, Cornelis F, Seldin MF, Gregerson PK, Amos CI. Genome-wide meta-analysis for rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 2006 Jul;119(6):634-41.
4. Cooke TDV, Scudamore RA. Viewpoint, studies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis 1: Immunogenetic associations. *Brit J Rheumatol* 1989;28:243-250.
5. Jajić Z, Jajić I, Kerhin-Brkljačić V. HLA antigens in Yugoslav population with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 1990;9(1):48-50.
6. Tiwana H, Wilson C, Alvarez A, Abuknesha R, Bansak S, Ebringer A. Cross-reactivity between rheumatoid arthritis - associated Motif EQKRAA and structurally related sequences found in *Proteus mirabilis*. *Infection and Immunity* 67(6):2769-2775.
7. Laktašić-Žerjavić N, Soldo-Jureša D, Naglič-Babić Đ, Ćurković B, Potočki K, Žunec R, Ivanišević G. Raspodjela HLA DRB1 gena u Hrvatskih bolesnika s artritismom. *Reumatizam* 2005;52(2):12-16.
8. Barton A. What do we know about genetics and rheumatoid arthritis in terms of susceptibility to and severity of disease and response to treatment? Editorial for 2007 National Week on Rheumatoid Arthritis. <http://www.library.nhs.uk/musculoskeletal/viewResource.aspx?resID=259095andcode=b5...>
9. Reuters: Two gene mutations tied to rheumatoid arthritis, <http://www.msnbc.msn.com/id/20611541/>
10. Ravindranatah R, Shubha R, Nagesh HV, Johnson J, Rajangam S. Dermatoglyphics in Rheumatoid arthritis. *Ind J Med Sci* 2003 October;57(10):437-441.
11. Hwang SB, Chung MS, Park JS, Suh CH, Nam YS. *Korean J Phys Antropol* 2005 Dec;18(4):313-32.

12. Rajangam S, Ravindrath R, Shubha R, Nagesh HV, Johnson J. Dermatoglyphics-Quantitative Analysis in Rheumatoid Arthritis. *Anthropologist* 2008;10(3):233-235.
13. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Dermatoglifi u muškaraca oboljelih od reumatoidnog artritisa (kvantitativna analiza) I. *Reumatizam* 1999;46(2):32-3.
14. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Dermatoglifi u muškaraca oboljelih od reumatoidnog artritisa (kvantitativna analiza) II. *Reumatizam* 2003;50(2):58.
15. Bener A. Sex differences in bilateral asymmetry in dermatoglyphic pattern elements on the fingerprints. *Ann Hum Genet* 1979;42:333-342.
16. Sorensen JC, Meir RJ, Campbell BC. Dermatoglyphics asymmetry and testosterone levels in normal males. *Am J Phys Anthropol* 1993;90:189-192.
17. Schmutzer Lj, Rudan P, Szivovicza L. i sur. Analiza kvantitativnih svojstava digitopalmarnih dermatoglifa stanovnika Zagreba. *Act Med Jug* 1977;31:409-423.
18. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Coopers NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-324.
19. Miličić J, Rudan P, Schmutzer Lj, Škrinjarić I. Dermatoglifi u antropološkim istraživanjima. U: Tarbuk D, izd. *Praktikum biološke antropologije*. Zagreb: RSIZ za zapošljavanje, RZZ za znanstveni rad, HAD, IMI. 1989;13:31-36.
20. Cvjetičanin M. *Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u djece s kliničkim znacima oštećenja središnjeg živčanog sustava*. MS thesis, Zagreb: School of Science, University of Zagreb. 1990:39.
21. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in women with rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 1998;46(2):11-16.
22. Belov BS, Mjakotin VA. *Dermatoglifika u boljnih revmatizmom*. Tezisi dokladov Vsjesajuznovno sjezda revmatologov. Vilnjus, 25-27 sentjabrja 1985. Vilnjus. 1985:287.
23. Taneja V, Taneja N, Anand C, Mehra NK. Dermatoglyphic patterns with rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 1993; (B) 98:143-146.
24. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
25. Cvjetičanin M. Unpublished data. 2008.
26. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Diferencijalna dijagnostika između poliartritičnog oblika psorijatičnog artritisa i reumatoidnog artritisa u žena na temelju kvantitativne dermatoglifske analize digitopalmarnog kompleksa. *Reumatizam* 2006; 53(2):110-111.
27. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u žena oboljelih od ankilozantnog spondilitisa. *Reumatizam* 1999;46(2):38.
28. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u muškaraca s ankilozantnim spondilitisom. *Reumatizam* 2000;47(1):5-12.
29. Cvjetičanin M, Bosnić D. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u žena oboljelih od sustavnog eritemskog lupusa. *Reumatizam* 2000;47(2):35.
30. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u HLA B27 negativnih bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. *Reumatizam* 2000;47(2):36.
31. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u bolesnika s primarnom hipertrofičnom osteoartropatijom. *Reumatizam* 2003;50(2):66.
32. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u muškaraca s Reiterovom bolešću. *Reumatizam* 2003; 50(2):66.
33. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Prilog genetičkoj etiologiji kompleksnog regionalnog bolnog sindroma - Tip I (Syndroma algodystrophicum) na temelju kvantitativne analize digitopalmarnih dermatoglifa u šezdesetorice muškaraca. *Reumatizam* 2005;52(1):7-11.
34. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u bolesnika šeste kliničke podskupine (po Jajiću) psorijatičnog artritisa. *Reumatizam* 2005;52(2):82-83.
35. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Diferencijalna dijagnostika između psorijatičnog i ankilozantnog spondilitisa u muškaraca na temelju kvantitativne dermatoglifske analize digitopalmarnog kompleksa. *Reumatizam* 2007;54(2):97-98.
36. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Diferencijalna dijagnostika između Rajterove bolesti i psorijatičnog spondilitisa u muškaraca na temelju kvantitativne dermatoglifske analize. *Reumatizam* 2008;55(2):103.
37. Dubois RW, Weiner JM, Dubois EL. Dermatoglyphic study of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1976;19(1):83-7.
38. Gömör B. Palmar dermatoglyphic study in ankylosing spondylitis. *Hung Rheumatol Suppl* 1979:69-73.
39. Vormittag W, Weniger M, Scherak O, Kolarz G. Dermatoglyphics and systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1981;10(4):296-8.
40. Pospíšil MF, Ondrašik M. Dermatoglyphic analysis of patients with ankylosing spondylitis. *Fysiatr Vestn* 1982; 60:267-273.
41. Wisniewska H. Dermatoglyphic analysis of patients with ankylosing spondylitis. *Acta Anthropogen* 1985;9:163-168.
42. Škrinjarić I, Jajić I, Antičević D. Dermatoglyphics in ankylosing spondylitis: analysis of palmar pattern types. *Coll Anthropol* 1987;11:423-430.
43. Gömör B, Petrou P. Dermatoglyphics and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1994;13:265-268.

^{1,2,3}Odjel za nefrologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Odjel za nefrologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Merkur" ♦ Zajčeva 19 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

BUBREŽNE PROMJENE U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM RENAL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Krešimir Galešić¹ ♦ Ingrid Prkačin² ♦ Miroslav Tišljarić¹ ♦ Jadranka Morović Vergles³

*Rad je izrađen u sklopu projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH:
"Prognostički čimbenici progresije bubrežne insuficijencije", br. projekta 198-0000000-0179,
"Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu", br. projekta 198-1081874-0183.*

Sažetak

U bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) često je zahvaćen bubreg. Klinički se bubrežna bolest očituje proteinurijom (često nefrotskog ranga) i mikrohematurijom uz razvoj bubrežne insuficijencije. Bubrežnu bolest u bolesnika s RA nazivamo reumatoidnom nefropatijom a posljedica je imunološke upale u glomerulu i nefrotoksičnog učinka lijekova koji se uobičajeno primjenjuju u liječenju RA (NSAR i DMARD). Najčešće u bolesnika s RA patohistološki u tkivu bubrega nalazimo amiloidozu, potom glomerulonefritis i intersticijski nefritis. U radu prikazujemo 15 bolesnika, od toga 10 žena i 5 muškaraca prosječne dobi 60,2 godine, s prosječnim trajanjem RA od

19,4 godine i razvijenim znakovima reumatoidne nefropatije. Svim bolesnicima učinjena je biopsija bubrega, te je u petero bolesnika patohistološki utvrđena amiloidoza, u troje IgA nefropatija i FSGS, dok je mezangio-proliferativni GN, bolest minimalnih promjena, pauci-imuni GN i bolest tankih membrana utvrđena u po jednog bolesnika. Svi bolesnici (osim bolesnice s bolesti tankih membrana) liječeni su glukokortikoidima u kombinaciji s ciklofosfamidom, ciklosporinom ili azatioprinom. Zaključno ističemo da je u svih bolesnika s RA potrebna i redovita kontrola bubrežne funkcije a u jasnim indikacijama kompletna nefrološka obrada uz biopsiju bubrega.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, reumatska nefropatija, NSAR, DMARD

Summary

In rheumatoid arthritis (RA) kidney is commonly affected organ with clinical presentation characterised by proteinuria (often nephrotic range) and microhematuria followed by chronic renal failure. This condition is well recognized as a rheumatoid nephropathy (rheumatoid glomerulonephritis), which is mediated by an immunological inflammation and by nephrotoxic effects of numerous drugs usually used in rheumatoid arthritis treatment, such as NSAID, DMARD. In the patohistological examination various kinds of associated renal lesions could be seen. The most often are amyloidosis, glomerulonephritis, interstitial nephritis. In this study, we presented 15 patients, 10

women and 5 men, mean age of 60.2 with average rheumatoid arthritis duration of 19.4 years and signs of rheumatoid nephropathy. In all patients renal biopsy was performed with frequency of histopathological findings as follows: amyloidosis in 5 patients, IgA nephropathy in 3 patients, FSGS in 3 patients, mesangial proliferative glomerulonephritis in 3 patients, minimal change disease, pauci-immune glomerulonephritis and thin membrane disease in 1 patient. In all patients (except patient with thin membrane nephropathy) we started immunosuppressive therapy with glucocorticoids in combination with cyclophosphamide or cyclosporin or azathioprine. In conclusion, in

prof.dr.sc. Krešimir Galešić

Odjel za nefrologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti ♦ Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
tel.: 2903491 ♦ fax: 2903481 ♦ e-mail: kresog@kbbd.hr

all patients with rheumatoid arthritis, parameters of renal function should be monitored and in the case of pathologic results, renal biopsy should be performed. In the treat-

ment of RA patients with related renal disorder, suspected causal drug should be removed from the treatment and specific immunosuppressive therapy initiated.

Key words

rheumatoid arthritis, rheumatoid nephropathy, NSAID, DMARD

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je rasprostranjen u cijelom svijetu i zahvaća 1-2% stanovništva (1). S obzirom na proširenost bolesti, bubrežna patologija je relativno česta i klinički značajna s obzirom da utječe na tijek bolesti i mortalitet (2). Prevalencija bubrežne bolesti tijekom RA nije jasno utvrđena. Naime, podaci u literaturi se razlikuju jer potječu iz različitih studija kao primjerice, izvještaja o smrti bolesnika, obdukcijских izvještaja i kliničko-laboratorijskih pregleda koji svi imaju objektivna ograničenja (3). U izvještajima umrlih od bubrežnih bolesti udio bolesnika od RA je od 1,5 do 9%, a u izvještajima umrlih od bubrežne insuficijencije 3-12% čine bolesnici od RA (4). Na osnovu obdukcijских studija, zahvaćenost bubrega u RA nalazi se u 9-27% i prvenstveno se radi o amiloidozu, glomerulonefritisu (GN) i vaskulitisu (3,5,6). Kliničko-laboratorijski izvještaji zahvaćenosti bubrega amiloidozom u bolesnika od RA su mnogobrojni, a podaci o prevalenciji različiti. Tako rezultati studije Cantagrela (162 ispitanika) i Krel'a (498 ispitanika) upućuju na zahvaćenost bubrega u 26,5 odnosno 57% praćenih bolesnika s RA (7,8).

Mikroskopsku hematuriju i/ili proteinuriju, istraživači nalaze u različitom postotku u bolesnika od RA,

od 14,8-22% (9). Nasuprot tomu, prevalencija izolirane mikrohematurije u istraživanju Korpela i suradnika provedenom na 1018 bolesnika s RA nije bila značajno veća u odnosu na 457 zdravih ispitanika odgovarajuće dobi i spola (10). Niederstadt i suradnici izvjestili su o učestalosti proteinurije u 55% bolesnika (od ukupno 44) s RA u odnosu na 15% (od ukupno 46) bolesnika s generaliziranim osteoartritisom (11).

Povećanje broja bubrežnih biopsija u bolesnika s RA u zadnjem desetljeću nije doprinjelo i razjašnjenju prevalencije nefropatije. Razlog tomu je što se biopsija bubrega provodi u izabranoj populaciji bolesnika od RA koji imaju i kliničko-laboratorijske znakove zahvaćenosti bubrega. Međutim, podaci dobiveni pregledom bubrežnog biopata bolesnika s RA omogućili su bolje poznavanje tipa nefropatija koje nalazimo u bolesnika od RA. Tako u biopatum bubrega bolesnika s RA, patohistološki nalazimo glomerulonefritise u 60-65%, amiloidozu u 20-30%, a u 5-10% akutni i kronični intersticijski nefritis (3,12,13). U bolesnika s RA najčešći su mezangioproliferativni i membranski glomerulonefritis, dok su bolest minimalnih promjena, vaskulitis i brzo-progresivni glomerulonefritis rjeđi (3,14,15).

Bolesnici i metode

U ovom retrospektivnom radu, prikazani su bolesnici s reumatoidnim artritisom i histološki definiranom posljedičnom bubrežnom bolešću. Svi bolesnici ispunjavali su dijagnostičke kriterije Američkog reumatološkog društva (American College of Rheumatology) za sigurnu dijagnozu reumatoidnog artritisa. Proteinurija je definirana $\geq 0,3$ grama u 24 satnom urinu, a hematurija prisustvom 5 ili više eritrocita u sedimentu urina pregledavanim srednjim povećanjem mikroskopa (povećanje 400x). Bubrežna funkcija procjenjena je na osnovu serumskog kreatini-

na ili klirensa kreatinina. Biopati tkiva bubrega analizirani su svjetlosnom, imunofluorescentnom i elektronskom mikroskopijom. Tkivo za svjetlosnu mikroskopiju bojano je hematoksilinom i eozinom, kiselinom po Schiffu (PAS) te Congo crvenilom za dokazivanje amiloidoze. U analizi imunofluorescentnim mikroskopom primjenjeni su antiserumi za ljudske imunoglobuline (IgG, IgA, IgM), komponente komplementa (C3, C4, C1q) i fibrinogen, a za analizu bubrežnog tkiva elektronskim mikroskopom primjenjene su standardne procedure pripreme tkiva bubrega.

Rezultati

U radu je prikazana analiza 15 bolesnika (10 žena i 5 muškaraca, prosječne dobi 60,2 godine, raspona od 37 do 79 godina) s reumatoidnim artritisom i bubrežnom bolešću u kojih je učinjena biopsija bubrega. Trajanje RA do biopsije bubrega bilo je od pola do 43 godine s medijanom 19,4 godine. Arterijska hipertenzija dijagnosticirana je u 10 bolesnika. Najčešća indikacija za biopsiju bubrega bio je nefrotski sindrom uz prosječnu vrijednost 24 satne proteinurije od 9,4 grama (u 12 bo-

lesnika). U preostala 3 bolesnika biopsija bubrega učinjena je zbog proteinurije s hematurijom, proteinurije s azotemijom i izolirane hematurije (tablica 1). Prosječna vrijednost 24 satne proteinurije iznosila je 7,9 grama/24h, plazmatskog kreatinina 167 $\mu\text{mol/L}$ (10 od 15 bolesnika imalo je povišene plazmatske vrijednosti kreatinina) a klirensa kreatinina 63,1 mL/min. U dvoje je bolesnika utvrđena teška (preterminalna) bubrežna insuficijencija. Patološki sediment urina nađen je u 12 bolesnika,

Tablica 1. Kliničko-laboratorijski nalazi u bolesnika s reumatoidnim artritisom i pridruženom bubrežnom bolešću
Table 1. The clinical and laboratory findings in patients with RA and associated renal disorder

Bolesnik	Dob Spol	Trajanje RA do bubrežne biopsije	Waller-Rose titar	Latex (IU/mL)	Liječenje RA (do biopsije)	Arterijska hipertenzija	Indikacija za biopsiju bubrega	Histološki nalaz bubrega	Liječenje bubrežne bolesti
1	62 M	6 godina	-	27	NSAR	+	Nefrotski sindrom	IgA nephropathia	Metilprednisolon
2	66 M	36 godina	1:128	890	Auropan 14 godina Sulfasalazin Glukokortikoid Antimalarici	+	Nefrotski sindrom	Glomerulonephritis mesangioproliferativa	Metilprednisolon Azatioprin
3	56 Ž	33 godine	-	15	?	+	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Metilpredinsolon
4	59 Ž	2 godine	-	3,4	Salazopirin Metotrexat	+	Mikro- hematurija	Bolest tankih membrana	-
5	50 Ž	27 godina	1:32	668	Soli zlata Glukokortikoid NSAR	-	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Metilprednisolon Ciklofosamid
6	56 Ž	25 godina	-	300	NSAR Glukokortikoid Metotreksat	-	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Prednisolon Ciklosporin
7	79 M	4 godine	-	20	NSAR	+	Nefrotski sindrom	IgA nephropathia	Metilprednisolon
8	66 Ž	23 godine	-	270	NSAR	+	Nefrotski sindrom	FSGS	Prednisolon Ciklosporin
9	73 Ž	43 godine	-	543	NSAR	-	Azotemija i proteinurija	Pauci-imuni GN	Glukokortikoid Ciklofosamid Plazmafereza
10	54 Ž	1 godina	-	185	NSAR Glukokortikoid	+	Nefrotski sindrom	Bolest minimalnih promjena	Prednisolon
11	62 Z	10 godina	-	138	Glukokortikoid Ciklosporin Soli zlata NSAR	+	Nefrotski sindrom	FSGS	Metilprednisolon Ciklofosamid Ciklosporin
12	55 M	22 godine	-	171	NSAR Ciklosporin	+	Nefrotski sindrom	FSGS	Metilprednisolon Ciklofosamid Ciklosporin
13	37 Ž	0,5 godina	1:64	-	Glukokortikoid Metotreksat NSAR	-	Proteinurija i makro- hematurija	IgA nephropathia	Prednisolon Riblje ulje
14	63 Ž	28 godina	1:128	246	Glukokortikoid Soli zlata Metotreksat NSAR	+	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Metilprednisolon Ciklofosamid
15	66 Ž	31 godina	1:64	198	Glukokortikoid Soli zlata Sulfasalazin Metotreksat NSAR	-	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Metilprednisolon Ciklofosamid

a u četvero bolesnika je bio uredan (tablica 2). Waaler-Rose titar s prosječnom vrijednošću od 1:83 određen je

u petero bolesnika, a u 14 bolesnika reumatoidni faktor (Latex test) je bio prosječne vrijednosti 262,4 IU/mL

Tablica 2. Laboratorijski bubrežni nalazi
Table 2. Laboratory renal findings

Bolesnik	Kreatinin	Klirens kreatinina	Sediment urina	Proteinurija
1	320 µmol/L	34,5 mL/min	eritrociturija	3,2 g/24h
2	250 µmol/L	24,8 mL/min	eritrociturija	14,4 g/24h
3	49 µmol/L	125,0 mL/min	uredan	10,0 g/24h
4	76 µmol/L	76,4 mL/min	eritrociturija	0,2 g/24h
5	232 µmol/L	24,6 mL/min	eritrociturija	15,0 g/24h
6	88 µmol/L	78,0 mL/min	eritrociturija	15,4 g/24h
7	157 µmol/L	102,0 mL/min	eritrociturija	9,5 g/24h
8	205 µmol/L	40,0 mL/min	uredan	4,6 g/24h
9	246 µmol/L	18,0 mL/min	eritrociturija	1,7 g/24h
10	327 µmol/L	14,0 mL/min	eritrociturija	3,8 g/24h
11	105 µmol/L	102,0 mL/min	leukociturija, cilindrija	18,4 g/24h
12	139 µmol/L	66,0 mL/min	uredan	7,5 g/24h
13	75 µmol/L	90,0 mL/min	eritrociturija	0,8 g/24h
14	128 µmol/L	70,0 mL/min	uredan	8,8 g/24h
15	110 µmol/L	82,0 mL/min	leukociturija	5,8 g/24h

(normalan nalaz je < 14 IU/mL). Prosječne vrijednosti sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina u naših bolesnika iznosile su 82,1 mm/h odnosno 28,6 mg/L. Prosječna vrijednost ukupnih serumskih proteina iznosila je 56,2 g/L (normalan nalaz je > 65 g/L) a albumina 25,9 g/L (normalan nalaz je > 45 g/L). Patohistološkom

analizom bioptata tkiva bubrega utvrđena je amiloidoza (AA) u petero bolesnika, IgA nefropatija u troje, fokalna segmentalna glomeruloskleroza u troje, a mezangioproliferativni glomerulonefritis, bolest minimalnih promjena, pauci-imuni glomerulonefritis te bolest tankih membrana u po jednog bolesnika (tablica 1).

Rasprava

Bubrežne promjene u reumatoidnom artritisu su česte. Nesteroidni antireumatici i neki temeljni lijekovi (soli zlata, ciklosporin, penicilamin i drugi) mogu uzrokovati intersticijski nefritis koji se klinički očituje akutnim nefritičkim sindromom s mogućnošću zatajivanja bubrežne funkcije, a rijeđe nefrotskim sindromom u čijoj podlozi je najčešće bolest minimalnih promjena (18,19). U bolesnika s RA koji dulji niz godina uzimaju NSAR i jednostavne analgetike može se razviti kronični intersticijski nefritis (analgetska nefropatija) koji može dovesti do kroničnog zatajenja bubrežne funkcije (17,18,19). Incidencija glomerulonefritisa u reumatoidnom artritisu nije poznata. Podatci koji su dostupni u literaturi upućuju na znatno višu incidenciju glomerulonefritisa u reumatoidnom artritisu u usporedbi s općom populacijom (15,20). Glomerulonefritis u reumatoidnom artritisu najčešće su posljedica primjene nekih temeljnih lijekova (DMARD). Primjerice, membranski glomerulonefritis povezuje se s dugotrajnom primjenom soli zlata i penicilamina, a i s primjenom nesteroidnih antireumatika (21-23). I brzo-progresivni glomerulonefritis kao i p-ANCA nekrotizirajući glomerulonefritis opisani su u bolesnika s RA liječenih penicilaminom (24,25). Opisana su i oštećenja bubrega u bolesnika s RA liječenih metotreksatom kao posljedica precipitacije metotreksata i njegovih metabolita u bubrežnim tubulima, koja se mogu prevenirati dobrom hidracijom bolesnika i alkali-

zacijom urina (26). U novije vrijeme, opisane su i patološke promjene na bubrezima: proliferativni lupus nefritis, pauci-imuni tip glomerulonefritisa, brzo-progresivni glomerulonefritis i membranski glomerulonefritis u bolesnika koji se liječe inhibitorima TNF-alfa (27).

Svi naši bolesnici liječeni su nesteroidnim anti-reumaticima i/ili glukokortikoidima, a većina je primala DMARD prije biopsije bubrega (tablica 1). Prikazani bolesnici bili su mlađe životne dobi u odnosu na bolesnike u drugim istraživanjima i imali su više prosječne vrijednosti proteinurije. Niske prosječne vrijednosti ukupnih serumskih proteina i albumina u naših bolesnika ukazuju na dominantnu prevalenciju nefrotskog sindroma u kliničkoj prezentaciji bolesti. Visoki udio od 80% bolesnika s nefrotskim sindromom značajno je veći u odnosu na podatke iz usporednih studija (14). Prosječna vrijednost klirensa kreatinina i trajanje RA odgovara podacima japanskih i drugih autora (15). Brzina sedimentacije eritrocita u naših bolesnika, bila je viša od vrijednosti zabilježenih u drugim studijama što upućuje na aktivniju (nedovoljno liječenu) bolest. Gotovo svi prikazani bolesnici imali su eritrocituriju a većina i ne-reguliranu arterijsku hipertenziju za razliku od bolesnika prikazanih u drugim studijama. Navedeni rezultati laboratorijskih pretraga ukazuju da je u naših bolesnika RA bio u aktivnoj fazi, te da su nedovoljno liječeni i kontrolirani s obzirom na arterijsku hipertenziju.

Tablica 3. Usporedba učestalosti odgovarajućih PHD u bolesnika s RA i bubrežnom bolesti u nekoliko studija
 Table 3. Comparison of the incidence of various patohistological renal lesions in patients with RA and renal disorder in several studies

Bubrežna bolest	Istraživači			
	Okayama	Njigata	Tampere	Naša studija
Membranski GN	31,0 %	31,0 %	18,0 %	0,0 %
Mezangioproliferativni GN	21,0 %	19,0 %	36,0 %	20,0 %
IgA nefropatija	9,0 %	20,0 %	7,0 %	20,0 %
Bolest minimalnih promjena	17,0 %	13,0 %	8,0 %	5,0 %
Amiloidoza	11,0 %	15,0 %	30,0 %	30,0 %
GN s polumjescima	2,0 %	0,6 %	0,0 %	5,0 %
Intersticijski nefritis	9,0 %	1,4 %	1,0 %	0,0 %
FSGS	0,0 %	0,0 %	0,0 %	20,0 %

U histološkim nalazima bubrežnih bioptata u naših bolesnika dominirala je amiloidoza i IgA nefropatija. Udio amiloidoze od 30% u skladu je s opisanom prevalencijom sekundarne amiloidoze u bolesnika od RA 20-30% (15,28). S obzirom na opisanu prevalenciju histoloških dijagnoza bubrežnih bioptata u bolesnika od RA, u naših bolesnika utvrđen je visok udio nalaza fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS) od 20% (tablica 3). Ovako visok udio FSGS-a u bolesnika s RA do sada nije opisan. Tako, u radu Sellarsa i suradnika samo dvoje od 30 bolesnika s RA i nefropatijom su imali histološki dokazanu FSGS, dok Heikki i suradnici u 110 bolesnika ne opisuju niti jednu FSGS (15,29). Nađena razlika u učestalosti fokalne segmentalne glomeruloskleroze teško je objašnjiva, a možda je razlog u ma-

lom broju studija i bolesnika (u našem radu samo 15). Za razliku od rezultata istraživanja provedenih na više od 100 bolesnika s RA i bubrežnom bolesti, u naših bolesnika nije histološki utvrđena membranska nefropatija (tablica 1). Od petnaestero bolesnika, u jedne bolesnice utvrđena je bolest tankih membrana (klinički se očitovala izoliranom mikrohematurijom) i vjerojatno se radi o dva entiteta: RA i bolesti tankih membrana. U liječenju bubrežne bolesti u 13 naših bolesnika (osim bolesnice s tankim membranama), primjenjeni su glukokortikoidi (metilprednisolon ili prednisolon) i ciklofosamid ili ciklosporin, a u jednog bolesnika uz glukokortikoide primjenjen je azatioprin. U bolesnika s pauci-imunim glomerulonefritisom s polumjesecima uz gore navedeno liječenje provedeno je i liječenje plazmaferezom.

Zaključak

Zaključno treba istaći da je bubreg često zahvaćeni organ u bolesnika s RA čemu uz narav bolesti pridonose i lijekovi koji se primjenjuju u liječenju RA i suzbijanju boli. Stoga u svih bolesnika koji se liječe zbog RA treba redovito pratiti i bubrežnu funkciju s određivanjem klirensa kreatinina, pregledom sedimenta urina i 24 satne proteinurije. U slučaju patoloških vrijednosti

bubrežnih funkcionalnih testova, patološkog nalaza sedimenta urina i/ili odgovarajuće kliničke slike (posebice nefrotskog sindroma), potrebna je nefrološka obrada uz biopsiju bubrega kada je indicirana. Pravovremena histološka dijagnoza bubrežne bolesti sa slijedstvenim liječenjem omogućuje izlječenje odnosno zaustavljanje progresije bubrežnog oštećenja.

Literatura

- Goronzy JJ, Weyand CM. Epidemiology, pathology pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortman RL, eds. *Primer on rheumatic diseases*. 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 1997:214-22.
- Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Casta A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective follow-up. *J Rheumatol* 1984;11:158-161.
- Icardi A, Araghi M, Ciabattini U. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatismo* 2003;55:76-85.
- Emery P, Adu D. The patient with rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, or polymyositis. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications. 1998:2:975-85.
- Ramirez G, Lambert L, Bloomer HA. Renal pathology in patients with rheumatoid patients. *Nephron* 1981;29:124-6.
- Boers M. i sur. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987;46:658-63.
- Krel' OV. i sur. Kidney involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Ter Arkh* 1990;62:104-13.
- Cantagrel A. i sur. Renal microscopic hematuria in rheumatoid polyarthritis. *Rev Med Interne* 1991;12:31-2.
- Nakano M. i sur. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 1992;50:576-80.
- Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Isolated microscopic hematuria in pa-

tients with rheumatoid arthritis compared with age and sex matched controls. A population based study. *J Rheumatol* 1995;22:427-31.

11. Niederstadt C, Happ T, Tatsis E. Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid glomerulonephritis. *Rheumatology* 1999;38:28-33.

12. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T. Clinicopathological study of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1991;31:14-21.

13. Nakano M, Ueno M, Nishi S. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998;50:154-60.

14. Heikki J. i sur. Renal biosy findings and clinicopathological correlations in rheumatoid arthritis. *Arth and Rheum* 1995;38:242-7.

15. Makino H. i sur. Renal involvment in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol* 2002;12:148-154.

16. Galešić K, Morović-Vergles J, Jelaković B. Nesteroidni antireumatici i bubreg. *Reumatizam* 2005; 52:61-6.

17. Schiff MH, Whelton A. Renal Toxicity Associated With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Used for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:196-208.

18. Whelton A, Hamilton CV. Non steroidal anti-inflammatory drugs: eeffects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.

19. Henrich WL. Nephrotoxicity of nonsteroidal antiinflammatory agents. In: Schrier RW. i sur, eds. *Disease of the kidney*. Boston: Little, Brown and Co. 1993:1203-13.

20. Korstila K, Korpela M, Silvonen S, Mustone J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol* 2007;26:2089-2095.

21. Samuel B, Lee JC, Engleman EP, Hopper J. Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: relationship to gold therapy. *Medicine* 1977;57: 319-27.

22. Miyoshi A. i sur. D-penicillamine nephropathy. *J Clin Electron Microsc* 1980;13:55-62.

23. Sennesael K, Houte VD, Verbeelen. Reversible membranous glomerulonephritis associated with ketoprofen. *Clin Nephrol* 1986;26:213-5.

24. Galesic K, Ljubanovic D, Bulimbasic S, Racic I. Minimal change disease and acute tubular necrosis caused by diclofenac. *Nephrology* 2008;13:87-8.

25. Nanke Y, Akama H, Terai C, Kamatani Y. Rapidly Progressive Glomerulonephritis with D-Penicillamine. *Am J Med Sci* 2000;320:398-402.

26. Jean G, Oueis E, Chazot C, Charra B Nephrotic syndrome following initiation of metotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998; 50:198.

27. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1400-1406.

28. Obana M. i sur. Clinical studies on amyloidosis complicated with rheumatoid arthritis, with particular reference to nephropathy. *Jpn J Med* 1990;29:274-82.

29. Sellars L. i sur. Renal biopsy appearances in rheumatoid disease. *Clin Nephrol* 1983;20:114-20.

¹Klinika za internu medicinu ♦ Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

²Odjel za oftalmologiju ♦ Klinička bolnica Osijek ♦ Europska avenija 14 ♦ 31000 Osijek

ARTRITIS U SKLOPU PARANEOPLASTIČNOG SINDROMA - PUT DO RANE DIJAGNOZE NEOPLAZME? - PRIKAZ BOLESNIKA

ARTHRITIS IN PARANEOPLASTIC SYNDROME - A WAY TO EARLY CANCER DIAGNOSIS? - A CASE REPORT

Marija Glasnović¹ ♦ Dražen Bedeković¹ ♦ Ivica Bošnjak¹ ♦ Aleksandar Včev¹ ♦ Marija Jelić²

Sažetak

Paraneoplastični sindrom je definiran putem kliničkih, radioloških ili bioloških obilježja povezanih sa zloćudnom bolesti bez izravne tumorske invazije. Cilj rada bio je prikazati šest bolesnika s paraneoplastičnim artritisom i evaluacija kliničkih i laboratorijskih obilježja kod naših bolesnika u svrhu postavljanja rane dijagnoze neoplastične bolesti i razlikovanja od ostalih reumatskih bolesti. Na temelju analize naših bolesnika možemo zaključiti da se paraneoplastični artritis javlja kod oba spola podjednako, u osoba starijih od 45 godina, kod većine

unutar 14 mjeseci prije postavljanja dijagnoze neoplazme, obično u ranoj fazi neoplastične bolesti. Klinički daje sliku simetričnog poliartritisa s najčešće zahvaćenim malim zglobovima šaka i koljenima, obično akutnog početka simptoma, odsutnosti reumatskih čvorova, nazočnih visokih vrijednosti upalnih markera - CRP i SE, negativnog reumatoidnog faktora i anticitrulinskih protutijela, odsutne radiološke potvrde destrukcije zahvaćenih zglobova i karakteristično je postizanje trajne remisije artritisa liječenjem neoplastične bolesti.

Ključne riječi

artritis, neoplazma, paraneoplastični sindrom

Summary

Paraneoplastic syndrome is defined by clinical, radiological, and biological features associated with malignant disease without direct tumor invasion. The aim of our study was to present clinical and laboratory features of six cases of paraneoplastic arthritis, which can help to establish early cancer diagnosis, and help to distinguish paraneoplastic arthritis from other rheumatic diseases. According to our case analysis, paraneoplastic arthritis has occurred in both sexes equally, all patients were older than 45 years, in most of cases it occurred within 14 months before cancer

diagnosis, usually in early stage of cancer. Clinical features of paraneoplastic arthritis were: symmetric polyarthritis, usually were affected small hand joints and knees, predominant acute onset, and rheumatic nodes weren't present. Laboratory tests showed: high inflammatory markers (C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation level), negative rheumatoid factor, and negative anti-citrullinated protein antibody. X-ray scan did not show signs of joint destruction. Long term remission of paraneoplastic arthritis was achieved by treatment of cancer.

Key words

arthritis, neoplasm, paraneoplastic syndrome

Uvod

Paraneoplastični sindrom je definiran putem kliničkih, radioloških ili bioloških obilježja povezanih sa zloćudnom bolesti bez izravne tumorske invazije (1,2,3). Ranijim istraživanjima zamijećena je povezanost između pojedinih reumatskih sindroma koji prethode pojavi

kliničkih manifestacija različitih hematoloških ili solitarnih neoplazmi (2,3,4,5). Točan mehanizam nastanka paraneoplastičnog sindroma još je nerazjašnjen, no sada postoje teorije o njegovoj patogenezi koje uključuju neoplastičnu proizvodnju hormona, imunoglobulina

prof.dr.sc. Marija Glasnović

Klinički odjel za reumatologiju ♦ Klinika za internu medicinu ♦ Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

e-mail: glasnovic.marija@kbo.hr

ili drugih humoralnih medijatora (2,3). Paraneoplastični sindrom prethodi pojavi neoplazme ne više od dvije godine i manifestira se na mjestima gdje nema primarne ili sekundarne neoplazme (1,6). Oko 7-10% bolesnika s neoplazmom pokazuje znakove paraneoplastičnog reumatskog sindroma (1,4,7). Najčešći oblici paraneoplastičnog reumatskog sindroma su: miozitis, dermatomiozitis, atipični vaskulitisi i seronegativni reumatoidni artritis (5). Evolucija simptoma paraneoplastičnog reumatskog sindroma obično prati tijek neoplastične bolesti, liječenjem neoplazme obično dolazi do regresije simptoma paraneoplastičnog sindroma (1,8). Zglobni

Materijali i metode

Podaci o bolesnicima prikupljeni su retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije naše kartoteke koja broji oko 9.500 bolesnika i obuhvaća podatke o bolesnicima liječenim na reumatološkom odjelu i podatke o bolesnicima liječenim ambulantno, u razdoblju od 1995. do 2007. godine, uz definirane kriterije za uključivanje i isključivanje u studiju.

Uključujući kriteriji bili su: pojavljivanje zglobnih simptoma ne više od dvije godine prije postavljanja dijagnoze neoplastične bolesti ili postojanje jasne korelacije između pojave simptoma artritisa i razvoja neoplastične bolesti, i histološki dokaz neoplazme. Isključujući kriteriji bili su: bolesnici mlađi od 18 godina, zahvaćenost samo jednog zgloba, polimijalgija reumatika, zahvaćenost kralježnice, polimiozitis ili dermatomiozitis, neoplazma kože, kožne manifestacije lupusa ili skleroderrije, zglobne manifestacije koje su posljedica direktne tumorske invazije, metastatski proces u mišićima, zglobovima ili paraartikularnom tkivu, zglobne nuspojave vezane uz terapiju (jasna paralela).

Nakon inicijalnog probira kontaktirani su odabrani bolesnici ili njihove obitelji radi prikupljanja dodatnih podataka, pregleda pacijanata i verifikacije prikupljenih podataka. Prikupljeni su podaci iz dokumentacije koju

Prikaz bolesnika

Prikazujemo šest bolesnika s paraneoplastičnim artritismom dijagnosticiranim na Odjelu za reumatologiju naše klinike u trinaestogodišnjem razdoblju od 1995. do 2007. godine, koji su zadovoljili uključujuće kriterije. Demografska obilježja, osnovni klinički i laboratorijski parametri prikazani su u tablici 1. Raspored i broj zglobova zahvaćenih artritismom po regijama prikazan je u tablici 2. Simetrični poliartritis koji zahvaća male zglobove šaka, 4/6 bolesnika, i koljena, 5/6 bolesnika, bio je najčešći zglobni simptom. Klinička obilježja artritisa naših bolesnika slična su obilježjima reumatoidnog artritisa prema American College of Rheumatology (ACR) dijagnostičkim kriterijima (11), a slične distribucije paraneoplastičnog artritisa opisane su i u ranije objavljenim studijama

simptomi uključuju širok spektar nespecifičnih obilježja i često su klasificirani kao "nediferencirani artritis" (9), dok u nekim slučajevima nalikuju na reumatoidni artritis (4,8,10). Prepoznavanje paraneoplastičnog artritisa je teško i zahtjevno ali je od velike važnosti, jer omogućuje rano postavljanje dijagnoze i liječenje neoplastične bolesti.

Cilj našeg rada je prikazati šest bolesnika s paraneoplastičnim artritismom i evaluacija kliničkih i laboratorijskih obilježja kod naših bolesnika, a u svrhu postavljanja rane dijagnoze neoplastične bolesti i razlikovanja od ostalih reumatskih bolesti.

posjeduju bolesnici ili njihove obitelji koji se odnose na liječenje neoplastične bolesti, laboratorijske i radiološke parametre, vrste neoplazmi kao i duljinu preživljenja u odnosu na vrijeme pojave paraneoplastičnog artritisa i postavljanja dijagnoze neoplazme.

Dostupni bolesnici su ispunili unaprijed definirani upitnik. Upitnik se odnosio na prikupljanje općih podataka o bolesnicima, obiteljsku anamnezu, navike bolesnika, kao i na verifikaciju podataka dobivenih analizom medicinske dokumentacije.

Svi dostupni bolesnici obavili su klinički pregled reumatologa u svrhu ocjene njihovog trenutnog fizikalnog statusa.

Sva medicinska dokumentacija je pregledana i evaluirana od strane specijaliste reumatologa s višegodišnjim radnim iskustvom, a isti je obavio i kliničke preglede bolesnika.

U istraživanju posebna se pozornost posvetila evaluiranju parametara vezanih za zglobne manifestacije - lokalizaciju i broj zahvaćenih zglobova, karakteristike promjena na zglobovima, postojanje simetrične zahvaćenosti; nagli početak promjena na zglobovima.

Podaci su obrađeni i pohranjeni računalno uz pomoć Microsoft Excel 2003 programa.

(1,4). Distribucija regija zahvaćenih artritismom kod naših bolesnika razlikuju se od distribucije paraneoplastičnog artritisa opisanog od Caldwell i sur. (10) prema kojima paraneoplastični artritis pretežno zahvaća zglobove donjih ekstremiteta u asimetričnoj distribuciji.

Medijan dobi javljanja artritisa od 50,1 godina naših bolesnika sličan je rezultatima ranijih studija (1,4), dok nismo zamijetili razlike učestalosti među spolovima ili povećanu učestalost među pušačima cigareta, što se značajno razlikuje od rada Morela i sur. (1). Smatramo kako su ovakve razlike posljedica malog ispitivanog uzorka. Akutni početak simptoma poliartritisa u više od polovice naših bolesnika također je sukladan podacima iz ranijih radova (1).

Niti jedan bolesnik nije imao pozitivnu anamnezu za raniju neoplastičnu bolest kao ni za bolest vezivnog tkiva, a također, niti jedan bolesnik nije imao u obitelji pojavu reumatoidnog artritisa. Ova obilježja također su u skladu s rezultatima prijašnjih radova (1,6,10).

Kod četiri bolesnika artritis se javio više mjeseci prije dijagnoze neoplastične bolesti, dok se kod dva bolesnika artritis javio gotovo istovremeno s dijagnozom neoplastične bolesti tj. unutar 2 mjeseca. Medijan između javljanja artritisa i dijagnoze neoplazme bio je 10,5 mjeseci (razdoblje od 1-23 mjeseca). Naši rezultati pokazuju dulji period nego opisan u radovima, Morela i sur. (1), Stummwolla i sur. (4), gdje je iznosio 4,4 odnosno 8 mjeseci. Ovo može biti posljedica ranijeg javljanja artritisa kod naših bolesnika, ali i neprepoznavanja prvih simptoma neoplastične bolesti, što je ipak izraženo u manjoj mjeri budući je velika većina neoplazmi bila otkrivena u ranoj fazi prema TNM klasifikaciji.

RTG obrada nije pokazala znakove destrukcije kosti i zglobova niti kod jednog bolesnika, što je također u skladu s ranije objavljenim studijama (1,4,6). Scintigrafija skeleta s Tc-99m-MDP nije pokazala znakove diseminacije neoplastične bolesti u skelet ali je kod četiri bolesnika pronađena pojačana metabolička aktivnost udaljena od zglobova zahvaćenih artritismom, koja je upućivala na periostitis. Periostitis i nalaz batičastih prstiju kod jednog bolesnika koji je istovremeno imao i periostitis, dio su ranije poznate hipertrofične osteoartropatije koja je dio paraneoplastičnog sindroma (12). Istom bolesniku je dijagnosticirana i neoplazma pluća koja je u ranijim studijama opisana kao najčešća kod ovog sindroma (13,14).

Dijagnostičke punkcije zglobova u svrhu citološke analize punktata i isključivanja tumorske invazi-

Tablica 1. Obilježja bolesnika s paraneoplastičnim artritismom
Table 1. The characteristics of patients with paraneoplastic arthritis

Spol (muškarci/žene)	3/3
Dob kod pojave artritisa - godine	50,17 (33-61)
Pušač	2/6
Pozitivna obiteljska anamneza na reumatološke bolesti	0/6
C reaktivni protein pri dg artritisa	84,3 (5-154)
C reaktivni protein pri dg tumora	54,6 (24-98)
Brzina sedimentacije pri dg artritisa	60,8 (40-105)
Brzina sedimentacije pri dg tumora	45,0 (11-71)
Reumatoidni faktor pozitivan	1/6
Protutijela na anticitrulinski protein pozitivan (za 4 bolesnika)	0/4
Antinuklearna protutijela pozitivan	2/6
Razlika u dijagnozi artritisa i neoplazme - mjeseci	10,5 (1-23)
Ekstraartikularni simptomi	5/6
Simetrični poliartritis	6/6
Akutni početak poliartritisa	4/6

je zgloba nisu bile učinjene, ali smatramo kako se ova na temelju provedene obrade može s velikom vjerojatnosti isključiti.

Ekstraartikularni simptomi bolesti bili su nazočni u pet od šest bolesnika, reumatski čvorići nisu nađeni kod niti jednog bolesnika, što je slično ranije objavljenim radovima (1,10).

Svim bolesnicima dijagnosticirana je solitarna neoplazma, dok hematološke neoplazme nismo zabilježili, što je najvjerojatnije posljedica relativno malog ispitivanog uzorka. Najzastupljenija među bolesnicima

Tablica 2. Distribucija zglobnih regija zahvaćenih paraneoplastičnim artritismom
Table 2. The distribution of articular regions affected by paraneoplastic arthritis

	Bolesnik 1	Bolesnik 2	Bolesnik 3	Bolesnik 4	Bolesnik 5	Bolesnik 6
Rame lijevo	+	-	-	+	-	-
Rame desno	+	-	-	+	-	-
Ručni zglob lijevo	-	+	-	-	-	-
Ručni zglob desno	-	+	-	-	-	-
Metakarpofalangealni zglobovi lijevo	+	+	+	-	-	+
Metakarpofalangealni zglobovi desno	+	+	+	-	-	+
Proksimalni interfalangealni zglobovi lijevo ruke	+	-	+	-	-	-
Proksimalni interfalangealni zglobovi desno ruke	-	-	+	-	-	-
Koljeno lijevo	-	+	+	+	+	+
Koljeno desno	-	-	+	+	+	+
Nožni zglob lijevo	-	-	-	+	-	+
Nožni zglob desno	-	-	-	+	-	+
Ukupno zahvaćene regije	5	5	6	6	2	6

Tablica 3. Obilježja neoplastične bolesti
Table 3. The characteristics of neoplastic disease

Organ	Broj bolesnika	Histološka dijagnoza	Regionalni limfni čvorovi	Udaljene metastaze
Pluća	1	Carcinoma planocellulare	+	+
Dojka	3	Carcinoma intraductale invasivum	+ 1 bolesnik	-
Maternica	1	Leomyosarcoma uteri	+	-
Debelo crijevo	1	Carcinoma rectosigmoidalis	+	-

bila je neoplazma dojke u tri bolesnika, potom slijede neoplazme pluća, kolorektalna neoplazma i neoplazma maternice s po jednim bolesnikom. Svim bolesnicima učinjen je uz histološku analizu i "staging" neoplastične bolesti prikazan u tablici 3. Medijan preživljenja bolesnika od dijagnoze neoplazme do kraja praćenja (tj. 31.12.2007.) iznosio je 1,925 godinu, uz medijan praćenja od 2,13 godina (6-52 mjeseca). Preminuo je samo bolesnik s neoplazmom pluća uz metastatsku diseminaciju, šest mjeseci nakon dijagnoze neoplazme, kod kojeg nije niti postignuta potpuna remisija neoplastične bolesti. Ovo je u skladu s analizom preživljenja bolesnika s neoplazmom pluća koju je proveo Deghaidy i sur. (15), gdje je medijan preživljenja za bolesnike s neoplazmom pluća bio 7,9 mjeseci. Utjecaj na preživljenje pet bolesnika dulje od 24 mjeseca, čija je neoplastična bolest dijagnosticirana prije pojave metastaziranja, može se objasniti ranom dijagnozom neoplazme kod ovih bolesnika - obradom i praćenjem od strane liječnika opće medicine i/ili reumatologa kome su se javili radi zglobnih simptoma, ali treba uzeti u obzir i biološke karakteristike opisanih neoplazmi.

Svi pregledani bolesnici (pet bolesnika) imali su pogoršanje subjektivne ocjene ukupnog zdravstvenog stanja, gubitak na tjelesnoj masi, uz pojačano umaranje kod tri bolesnika prije i za vrijeme liječenja neoplazme, dok su navedene smetnje bile manje izražene nakon postizanja remisije neoplastične bolesti. Do kraja praćenja bolesnika svih pet je ostalo u remisiji neoplastične bolesti bez simptoma paraneoplastičnog artritisa, čija je trajna remisija postignuta nakon remisije neoplastične bolesti. Sliča opažanja opisuju i Naschitz i sur. (8), dok Morel i sur. (1) opisuju nestanak zglobnih simptoma nakon liječenja neoplazme u 76% bolesnika.

Laboratorijski testovi pokazali su povišenje vrijednosti upalnih parameta pri postavljanju dijagnoze artritisa i neoplastične bolesti; vrijednosti su bile nešto

veće pri dijagnozi artritisa nego pri dijagnozi neoplazme što se može protumačiti kao posljedica uporabe lijekova za liječenje artritisa. Reumatoidni faktor bio je pozitivan kod jednog bolesnika, anticitrulinska protutijela bila su negativna kod četiri bolesnika (kod dva bolesnika nisu učinjena), dok je ANA bio pozitivan kod 2/6 bolesnika. U studiji Morela i sur. (1), slično našim rezultatima, također su zabilježene povišene vrijednosti upalnih parametara: C-reaktivni protein (CRP) medijan 108 (11-400) i brzina sedimentacije (SE) medijan 59,4 (36-85), negativan reumatoidni faktor u 83% bolesnika i negativna antinuklearna protutijela (ANA) u 72% bolesnika za solitarne neoplazme. Negativan nalaz reumatoidnog faktora kod velike većine bolesnika s paraneoplastičnim artritisom opisan je u ranijim studijama (1,10), dok mnogi artritisi u ranoj fazi imaju negativan reumatoidni faktor (1).

Rezultati liječenja poliartritisa prije dijagnoze neoplazme prikazani su u tablici 4.

Zadovoljavajući učinak primjenom samo nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) postignut je kod 2/6 bolesnika, a primjenom NSAR u kombinaciji s glukokortikoidima kod 2/2 bolesnika. Kod jednog bolesnika primjenjeni su samo glukokortikoidi uz zadovoljavajući učinak. Antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ovi) su primjenjeni kod jednog bolesnika bez učinka. Trajna remisija nije postignuta kod niti jednog bolesnika prije prepoznavanja neoplastične bolesti. Liječenjem neoplastične bolesti došlo je do remisije simptoma artritisa kod 5/6 bolesnika, dok kod jednog bolesnika agresivna terapija neoplastične bolesti nije provedena. Kod tog bolesnika došlo je do djelomične regresije simptoma artritisa primjenom NSAR. Ostali bolesnici do kraja praćenja nisu imali recidiv neoplastične bolesti niti simptoma artritisa. Paraneoplastični artritis obično je opisan kao refraktoran na primjenu NSAR i steroidima (16). Naši rezultati pokazuju, slično rezultatima Morela i sur. (1), njihovu djelomičnu učinkovitost. Uporedo s remisijom neoplastične bolesti kod naših bolesnika, kod kojih je remisija postignuta, došlo je do nestanka zglobnih simptoma, što je također u skladu s ranijim objavljenim rezultatima studijama (1,8).

Glavno ograničenje ove analize je mali broj od svega šest bolesnika s paraneoplastičnim artritisom od 9.500 analiziranih bolesnika, što može biti uzrokovano niskom učestalosti paraneoplastičnog artritisa, ali i

Tablica 4. Karakteristike liječenja artritisa prije dijagnoze neoplastične bolesti
Table 4. The characteristics of arthritis treatment before the diagnosis of neoplastic disease

Liječenje	Broj bolesnika	Odgovor na liječenje
NSAR	6	4
DMARD	1	0
Glukokortikoidi	4	3

neprepoznavanjem i/ili nepridavanjem važnosti zglobnih simptoma od strane samih bolesnika ili liječnika.

Druga ograničenja vezana su za tehničke nedostatke dijagnostike.

Zaključak

Na temelju analize naših bolesnika možemo zaključiti da se paraneoplastični artritis javlja kod oba spola podjednako, u osoba starijih od 45 godina (5/6 bolesnika), kod većine unutar 14 mjeseci prije postavljanja dijagnoze neoplazme, obično u ranoj fazi neoplastične bolesti. Ima kliničku sliku simetričnog poliartritisa s najčešće zahvaćenim malim zglobovima šaka i koljenima, obično akutnog početka simptoma i odsutnosti reumatskih čvorica. Nismo utvrdili postojanje specifičnog laboratorijskog parametra osim ranije opisanih visokih vrijednosti upalnih markera - CRP i SE, te negativnog reumatoidnog faktora. Protutijela na anticitrulinski protein (CCP) bila su negativna kod svih bolesnika kod kojih su ispitivana uz

napomenu da se radi o uzorku od samo četiri bolesnika. Radiološke pretrage ne pokazuju destrukciju zglobova. Karakteristično je postizanje trajne remisije artritisa liječenjem neoplastične bolesti, dok primjena medikamentozne terapije prije specifičnog liječenja neoplastične bolesti ne postiže trajnu remisiju artritisa.

Potrebna su daljnja istraživanja radi boljeg definiranja kliničkih obilježja, razvoja laboratorijskih i drugih dijagnostičkih testova. Također je potrebno podizanje svijesti o postojanju paraneoplastičnog artritisa, kako bolesnika tako i liječnika jer se ranom dijagnozom neoplastične bolesti postiže značajno bolje liječenje i preživljenje bolesnika.

Literatura

1. Morel J, Deschamps V, Toussiroit E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P, Berthelo JM, Champagne H, Mariette X, Combe B. Characteristic and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:244-247.
2. Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. *Semin Oncol* 1997;24:269-76.
3. Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Oncol* 1997;24:265-8.
4. Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2001;30:40-4.
5. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Re* 2008 May;7(5):352-8.
6. Butler RC, Thompson JM, Keat AC. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J R Soc Med* 1987;80:168-72.
7. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:515-33.
8. Naschitz JE, Rosner I, Rosenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: a clue to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
9. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 1995;75:2954-8.
10. Caldwell DS, Mc Callum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986;70:358-417.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. et al The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
12. Farhey H, Luggen M. Seropositive, symmetric polyarthritis in a patient with poorly differentiated lung carcinoma: carcinomatous polyarthritis, hypertrophic osteoarthropathy, or rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res* 1998;11:146-9.
13. Nautsch A, Latiko S, Gromnica-Ihle E. Hypertrophic osteoarthropathy and thrombocytopenia in bronchial carcinoma. *Med Klin* 2000;95:587-91.
14. Fam AG, Cross EG. Hypertrophic osteoarthropathy, phalangeal and synovial metastases associated with bronchogenic carcinoma. *J Rheumatol* 1979;6:680-6.
15. Deghaidy AA, Nofal LM, Abd-Elmoneium SE, Mahdy NH. Meta-analysis of survival models of lung cancer. *J Egypt Public Health Assoc* 2005;80:77-126.
16. Lesi C, Rizzi C, Maticena C. Clinical significance of paraneoplastic syndromes. *Sem Hop* 1983;59:2241-4.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

KAPILAROSKOPIJA - NEDOVOLJNO POZNATA I NEDOVOLJNO ISKORIŠTENA METODA U REUMATOLOGIJI

CAPILLAROSCOPY - AN INSUFFICIENTLY KNOWN AND UNDERUSED METHOD IN RHEUMATOLOGY

Marko Barešić ♦ Branimir Anić

Sažetak

Kapilaroskopija je neinvazivna i neškodljiva metoda prikaza morfološke strukture kapilara ležišta noktiju u bolesnika sa sumnjom ili već utvrđenom sustavnom upalnom reumatskom bolešću. Najkorisnija je u razliko-

vanju bolesnika s primarnim i sekundarnim Raynaudovim sindromom. Zbog brojnih prednosti kapilaroskopija bi trebala naći svoje mjesto u dijagnostičkim algoritima i praćenju u svakodnevnoj reumatološkoj praksi.

Ključne riječi

kapilaroskopija, videokapilaroskopija, kapilare ležišta nokta, Raynaudov sindrom, sistemska skleroza

Summary

Capillaroscopy is a noninvasive and harmless morphological method for examination of the nailfold capillaries in both suspected and already diagnosed patients with systemic connective disease. The most useful aspect is in dis-

crimination between the patients with primary and secondary Raynaud's phenomenon. Many of the mentioned features should make capillaroscopy a part of the diagnostic algorithm and follow-up in everyday rheumatologic practice.

Key words

capillaroscopy, videocapillaroscopy, nailfold capillaries, Raynaud's phenomenon, systemic sclerosis

Uvod

Kapilaroskopija je jednostavna neinvazivna morfološka metoda kojom se pod povećanjem promatraju kapilare ležišta noktiju. Preciznije govoreći, ne vide se izravno same kapilare, već protok eritrocita kroz njihov lumen, s venskog na arterijski kraj. Na temelju izgleda kapilarnih petlji moguće je uočiti razlike između normalnih kapilara zdravih osoba i kapilara u osoba s mikrovaskularnim poremećajima.

Začetnicima primjene moderne kapilaroskopije smatraju se Hildegard Maricq i Carwile LeRoy koji su tijekom sedamdesetih i osamdesetih godina 20. stoljeća objavili više radova vezanih uz to područje reumatologije (1). Unatoč već tada utvrđenima prednostima i koristima primjene kapilaroskopije, metoda se tek zadnjih 15-ak godina intenzivnije uključuje u svakodnevni rad liječnika, napose reumatologa. O važnosti i porastu popularnosti kapilaroskopije govori sve veći broj studija i publikacija u kojima se rabila kapilaroskopija, a centri

poput Genove, Firenze, Lunda ili Manchestera nametnuli su se kao vodeći u tom području.

Glavna indikacija za izvođenje kapilaroskopije su bolesti koje zahvaćaju mikrovaskulaturu. Među njima se uglavnom izdvajaju reumatološki entiteti: primarni i sekundarni Raynaudov sindrom, sistemska skleroza (SScl), sistemski eritemski lupus (SLE), dermatomiozitis (DM), miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD), te različiti vaskulitisi. Kapilaroskopija može naći primjenu u dijagnostičkoj obradi i praćenju bolesnika s nereumatskim bolestima i mikrovaskularnim promjenama u sklopu šećerne bolesti, Bürgerove bolesti i slično (2). Primjenjuje se i u preventivnoj medicini u sklopu redovitih kontrola osoba koje rukuju radioaktivnim materijalima (3).

Izražene promjene na kapilarama mogu se ponekad vidjeti već golim okom, kao tamnocrvene ili crne nakupine pigmenta ili crvolike strukture. Za bolji prikaz kapilara koristi se povećanje koje se postiže različitim

dr. Marko Barešić
tel.: +385 (0)98 1604259 ♦ e-mail: markobaresic@gmail.com

uređajima. Najjednostavniji su obična lupa (povećalo) te oftalmoskop koji povećavaju sliku do 10 puta. Stereomikroskop je dugo vremena bio najkorišteniji uređaj za pregled ležišta nokta. Nedostatak stereomikroskopa prvenstveno je nepraktičnost izvođenja pretrage s obzirom na to da je za postizanje dobre slike potrebna znatna vještina, te sklad dobrog osvjetljenja i položaja ruke ispitanika (stativ uređaja je nepomičan). Najsofisticiraniji uređaj danas je videokapilaroskop koji može postići povećanje od 100 do čak 1000 puta. Prednost primjene videokapilaroskopa je jednostavnost izvođenja, neinvazivnost, mogućnost snimanja i spremanja slika te njihova kasnija obrada na posebnim računalnim programima. Na taj način moguće je u kontrolnim intervalima uspoređivati nalaz na istim kapilarama i procijeniti je li došlo do progresije promjena.

Videokapilaroskopija se u pravilu izvodi u za to posebno namijenjenoj prostoriji. Prostorija mora imati stalnu i ugodnu temperaturu (20-22 °C). Ispitanik se smjesti ispred liječnika koji će izvesti pretragu te polaže obje ispružene šake na za to predviđenu plohu i to tako da su dlanovi okrenuti prema dolje. Traume (onihofagija!), manikiranje, lakiranje i slične manipulacije ležišta nokta mogu dati lažne rezultate - ispitanike treba obavezno pravodobno upozoriti da se ne podvrgavaju spomenutim manipulacijama nekoliko dana prije ispitivanja jer će se u protivnom kapilaroskopija morati odgoditi. Potrebno je da ispitanik ukloni prstenje i dru-

gi nakit zbog mogućeg pritiska na vaskulaturu proksimalnog dijela prsta. Na ležište nokta nanosi se 1-2 kapi cedrovog ili parafinskog ulja, te se na nj prislanja sonda kapilaroskopa. Kapilaroskopski se promatra ležište nokta na osam prstiju (palčevi se vrlo rijetko promatraju). Sonde modernih videokapilaroskopa oblikovane su tako da ergonomski priliježu dlanu ispitivača. Kamera na vrhu sonde postupno se pomiče po ležištu nokta, izoštrava se fokus sve dok se ne lociraju kapilare. Brojni stručnjaci preporučuju povećanje od 50 do 100 puta, jer se tako najbolje prikazuje većina kapilara čitavog ležišta nokta jednog prsta. Većina uređaja ima mogućnost još većeg povećanja (čak i do 1000 puta), te se na taj način mogu izbliza pogledati svi potencijalno zanimljivi detalji. Pomicanjem po ležištu nokta prate se parametri kao što su izgled, položaj, debljina i broj kapilara unutar svake dermalne papila, te brzina protoka krvi kroz njih. Vještina rukovanja i umijeće interpretacije rezultata postižu se vježbom i čestim korištenjem.

Da bi se olakšala široka praktična primjena kapilaroskopije i omogućila bolja reproducibilnost nalaza, brojni su autori pokušali stvoriti jednostavno primjenjiv bodovni sustav kojim bi se vrednovala određene morfološke karakteristike kapilaroskopskog nalaza (4). Na tržištu je moguće naći dva kapilaroskopska atlasa s brojnim prikazima normalnih i patoloških uzoraka koji služe kao pomagalo u promatranju kapilara i tumačenju nalaza (5,6).

Indikacije za primjenu kapilaroskopije

Raynaudov sindrom

Raynaudov sindrom je klinički znak koji se može pojaviti kao funkcionalna smetnja u mlađih osoba ili uz neke profesionalne nokse (npr. vibracijska bolest). U tom je slučaju riječ o primarnom Raynaudovom sindromu. No, Raynaudov sindrom nerijetko je prvi znak sustavnih bolesti kakve su upalne reumatske bolesti. Sekundarni Raynaudov sindrom vrlo je često prvo kliničko očitovanje sistemske skleroze, no moguća je pojava Raynaudovog sindroma praktično u svim upalnim reumatskim bolestima (SLE, PM/DM, MCTD...). Raynaudov sindrom u bolesnika s pozitivnim antinuklearnim protutijelima snažan je prediktor kasnijeg razvoja definirane upalne reumatske bolesti te je takve osobe potrebno pažljivo klinički opservirati (7).

Kapilaroskopskim je pregledom moguće razlikovati bolesnike s primarnim i sekundarnim Raynaudovim sindromom. Nalaz urednih kapilara ležišta noktiju upućuje na primarni Raynaudov sindrom, dok bilo kakvo odstupanje od normalnog postavlja sumnju na bolest vezivnog tkiva što zahtijeva daljnju obradu i opservaciju. Uz uobičajeni skup pretraga koje se provode u obradi bolesnika sa sumnjom na upalnu reumatsku bolest (serološke - SE, KKS, CRP, ANA, RF, CCP; morfološke - radio-

grami i UZ zglobova, scintigrafija skeleta) u bolesnika s Raynaudovim sindrom poželjno je učiniti kapilaroskopski pregled. U slučaju urednog prvog nalaza u bolesnika s drugim znakovima koji upućuju na upalnu reumatsku bolest, preporučuje se sljedeći pregled za 3-6 mjeseci i ponovni uvid u stanje kapilarne mreže. Nedavno istraživanje Cutola i suradnika pokazalo je da 20% bolesnika kojima je inicijalno dijagnosticiran primarni Raynaudov sindrom, tijekom 10 godina praćenja, razvilo suspektne sekundarni Raynaudov sindrom ili sekundarni Raynaudov sindrom. Godišnja incidencija razvoja suspektnog sekundarnog Raynaudovog sindroma iznosila je 2%, a razvoja sekundarnog Raynaudovog sindroma 1% (8).

Sistemska skleroza

Raynaudov sindrom prvi je klinički znak u oko 90% bolesnika sa sistemskom sklerozom. Kapilare ležišta noktiju bolesnika sa SScl imaju karakterističan morfološki uzorak (tzv. *scleroderma pattern*). Tri najznačajnije morfološke promjene su: uvećane kapilare (izrazito uvećane kapilare nazivaju se megakapilare), hemoragije i avaskularne zone bez kapilara (9,10). Nova klasifikacija uzorak dijeli u tri skupine: rani, aktivni i kasni uzorak, ovisno o stadiju bolesti (11). Morfološke karakteristike kapilara opisno su prikazane tablično. Za istaknuti je da

Tablica. Karakteristike različitih uzoraka kapilaroskopskog nalaza u sistemskoj sklerozi
Table. The characteristics of different capillaroscopic finding patterns in systemic sclerosis

Uzorak	Povećane / megakapilare	Hemoragija	Gubitak kapilara	Ramifikacija kapilara	Distribucija kapilara
Normalan	-	-	-	-	očuvana
Rani	rijetko	rijetko	bez	bez	očuvana
Aktivni	brojne	brojne	umjereni	bez/po koja	poremećena
Kasni	iregulariteti	po koja	izraziti (avaskularne zone)	izrazita	poremećena

se osjetljivost klasifikacijskih kriterija Američkog udruženja reumatologa (ACR - *American College of Rheumatology*) za postavljanje dijagnoze SScl povećala sa 67% na 99% nakon što se standardnim kriterijima pridoda patološki nalaz kapilara ležišta noktiju (12).

Ostali reumatološki entiteti

U ostalim reumatološkim entitetima kapilaroskopski uzorak je, iako promijenjen, bitno manje karakterističan i nije patognomoničan kao što je u sistemskoj sklerozi. Patološke promjene kapilara u dermatomiozitisu slične su kao one kod sistemske skleroze, a uključuju dvije ili više karakteristika na najmanje dva prsta

- to su: povećane kapilare i krvarenja, gubitak kapilara, poremećaj normalne distribucije i dosta grmolikih i razgranatih kapilara (13). U SLE ne postoji karakterističan uzorak, no kapilarne petlje su uvijene i skraćene, a protok krvi je usporen. Kapilarne abnormalnosti su izraženije u težem obliku osnovne bolesti (14). U primarnom antifosfolipidnom sindromu nalaze se morfološki nespecifične kapilarne promjene - kapilara povećanja, tortuoziteti i poremećaj distribucije (15). Za MCTD također ne postoji specifičan obrazac, no primijećeno je da kod bolesnika koji će tijekom vremena razviti kliničku sliku SScl, prevladava slika angiogeneze.

Zaključak

Kapilaroskopija je neinvazivna morfološka metoda koja zadnjih 15-ak godina doživljava napredak o čemu najbolje govori brojnost objavljenih radova i istraživanja eminentnih europskih reumatologa. Glavne prednosti kapilaroskopije su jednostavnost izvođenja i interpretacije, neinvazivnost te umjerena cijena pretrage. Kapilaroskopija omogućuje *in vivo* uvid u kapilare, odnosno mikrovaskulaturu ispitanika, te mogućnost praćenja kapilarnog uzorka kroz vrijeme. S obzi-

rom na apsolutnu neškodljivost pretrage mogućnost ponavljanja kapilaroskopije je praktično neograničena. Najvažnija i potvrđena indikacija kapilaroskopije jest u ranom otkrivanju bolesnika sa sistemskom sklerozom, odnosno rano razlučivanje primarnog od sekundarnog Raynaudovog sindroma. Uzimajući u obzir sve navedeno kapilaroskopija bi trebala naći stalno mjesto u algoritmu dijagnostičke obrade i praćenja s upalnim reumatskim bolestima.

Literatura

1. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973;16:619-28.
2. Grassi W, De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol* 2007;26:2009-2016.
3. Brumen V, Horvat D, Bonic I. Evaluation of serial application of capillaroscopy, photoplethysmography, and dermathermometry in diagnosis and prevention of radiolesions of peripheral microvessels. *Microvasc Res* 1994 Mar;47(2):270-8.
4. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:885-7.
5. Bollinger A, Fagrell B. *Clinical capillaroscopy*. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers. 1990.
6. Grassi W, Del Medico P. *Atlas of capillaroscopy*. Milano: Edra Ed. 2004.
7. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon a meta-analysis and the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.
8. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirshi et al. *Arthr Rheum* 2007;56:2102-2103.
9. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2004; 63:457-462.
10. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assesment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-160.
11. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22: 1093-1108.
12. Hudson M, Taillefer S, Steele R i sur. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:754-757.

13. Klyszcz T, Bogenschutz O, Junger M, Rasner G. Microangiopathic changes and functional disorders of nail fold capillaries in dermatomyositis. *Hautarzt* 1996;47:289-293.

14. Ingegnoli F, Zeni S, Meani L. i sur. Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in pa-

tients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2005;11:295-298.

15. Vaz JL, Dancour MA, Bottino DA, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Rheumatol* (Oxford, England) 2004;43:1025-1027.

IZ RADA HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Dana 11. prosinca 2008. s početkom u 16,30 sati održan je sastanak Upravnoga odbora Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a u Zagrebu, Šubićeva 9. Nazočili su: predsjednica Društva prof. Đurđica Babić-Naglić, koja je vodila sastanak, kao i Mislav Cerovec, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Marino Hanih, Goran Ivanišević, Kristina Kovač Durmiš, Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović Vergles, Srđan Novak i Porin Perić. Nada Čikeš, Branimir Anić, Zoja Gnjiđić i Tatjana Kehler su svoj izostanak opravdali drugim obvezama. Na sastanku su razmatrane pripreme i organizacija XIII. mediteranskog reumatološkog kongresa i XI. godišnjeg kongresa HRD-a u Cavtatu 2009. godine. Data je obavijest o informatičkom radu Registra reumatoloških bolesnika našega Društva i obavijest o sastancima Društva u prvoj polovici 2009. godine.

Isti dan, 11. prosinca 2008., u 18,00 sati, održan je plenarni sastanak Društva u velikoj predavaonici Zbora. Prim.dr.sc. Porin Perić je održao zanimljivo izlaganje "Suplementi u liječenju osteoartritisa" istaknuvši da ih je potrebno uzimati kroz duže vrijeme i da rezultati nisu one vrijednosti, koja se od njih očekuje. Prof. Đurđica Babić-Naglić se osvrnula na rad Društva tijekom 2008. godine. Slijedio je prigodni božićni domjenak. Rastasmo se s nadom još bogatije djelatnosti Društva u 2009. godini.

Dana 19. veljače 2009., s početkom u 18,00 sati, održan je plenarni sastanak Društva u velikoj predavaonici Zbora u Zagrebu. Prof.dr.sc. Renata Mažuran iz Imunološkog zavoda u Zagrebu održala je zanimljivo predavanje "Nova generacija cjepiva za ljude: Što nas očekuje u budućnosti?", a doc. Branimir Anić i doc. Srđan Novak "Cijepljenje reumatoloških bolesnika: Da ili ne?"

Dana 25. svibnja 2009., u 18,00 sati, održan je plenarni sastanak Društva u velikoj predavaonici Zbora u Zagrebu. Tom je prigodom predsjednica Društva, prof. Babić-Naglić, uručila Diplomu Hrvatskoga liječničkog zbora povodom 135. obljetnice osnutka bivšim dužnosnicima i zaslužnim članovima Društva. Dobitnici su bili prof. Đurđica Babić-Naglić, prim. Želimir Bartolović, dr. Magda Bebek-Nadalin, prim. Alma Butia-Car, prim.dr.sc. Slavko Čunović, prof. Božidar Ćurković, prof. Zlatko Domljan, prof. Theodor Dürriegl, prim.dr.sc. Zoja Gnjiđić, prof. Simeon Grazio, prim. Goran Ivanišević, prof. Ivo Jajić, prim.dr.sc. Mirjana Miko, prof. Jadranka Morović-Vergles, doc. Ksenija Ostojić i mr.sc. Ante Luetić, a zahvalu je izrekla prim. Gnjiđić. U stručnom je dijelu sastanka dr. Miroslav Mayer održao predavanje "Jesu li glukokortikoidi DMARD-i", prim.dr.sc. Ida Kovač "Lizozomske bolesti nakupljanja - reumatološki aspekt", dok je prim. Ivanišević prikazao novo izdanje Društva "Reumatizam. Bibliografija 1954.-2008.", koje je sastavio i uredio.

DESETI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Od 17. do 19. listopada 2008. u Primoštenu je održan jubilarni Deseti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Kongres je okupio 330-ak sudionika. Organiziralo ga je Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a u ugodnim prostorima hotela Zora u Primoštenu. Predsjednica Organizacijskoga odbor bila je Đurđica Babić-Naglić, tajnik Goran Ivanišević, blagajnik Porin Perić, a članovi Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio i Zrinka Jajić. U Mjesnom organizacijskom odboru bili su Goran Ivanišević (predsjednik), Ivor Ivanišević (tajnik) i članice dr. Gorana Fingler, dr. Iva Popović i dr. Iva Žagar.

U petak, 17. listopada, od 14,00 do 17,30 sati održan je pretkongresni sponzorirani minisimpozij o biološkim lijekovima u reumatologiji, čiji je moderator bila prof. Đurđica Babić-Naglić. Predavanja su održali: doc. Dušanka Martinović Kaliterna "Stabilna remisija ranog aktivnog oblika reumatoidnog artritisa liječenog etanerceptom (Enbrel®)", prof. Simeon Grazio "Adalimumab: učinkovitost u reumatoidnom artritisu s posebnim osvrtom na radnu produktivnost", doc. Srđan Novak "Učinkovitost i sigurnost primjene kombinacije leflunomida (Arava®) i bioloških lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa", doc. Branimir Anić "Biološka terapija u reumatoidnom artritisu - realna mogućnost postizanja potpune remisije" i Jadranka Morović-Vergles "Rituximab (Mabthera®): lijek za bolesnike s neadekvatnim odgovorom na TNF inhibitore. Kada mijenjati terapiju?"

Slijedilo je službeno otvaranje Kongresa i predavanje u spomen Drage Čopa "Crtice iz povijesti Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a", koje je održao Goran Ivanišević.

U subotu, 18. listopada, Kongres je nastavio radom s priopćenjima prve glavne teme Kongresa "Reumatoidni artritis", koju su moderirali profesori Đurđica Babić-Naglić i Božidar Ćurković. Uvodna su predavanja, u trajanju od 30 minuta, održali prof. Babić-Naglić "Rani reumatoidni artritis", prof. Kristina Potočki "Reumatoidni artritis - nove slikovne metode", prof. Ćurković "Kako liječiti bolesnike s reumatoidnim artritisom u Hrvatskoj?", prof. Simeon Grazio "Praćenje aktivnosti bolesti, prilagodba konvencionalne terapije i ishoda u reumatoidnom artritisu" i prof. Jadranka Morović-Vergles "Kardiovaskularni poremećaji u reumatoidnom artritisu". Prikazana su i kratka usmena priopćenja (po 5 minuta): Vjollca Sahatçiu-Meka, Remzi Izairi, Sylejman Rexhepi i Suzana Manxhuka-Kërliu "Usporedba kliničkih karakteristika seronegativnog i seropozitivnog reumatoidnog artritisa", Stanko Belina, Rajko Pavlović i Darija Granec

"Vrijednost ultrazvučne dijagnostike u praćenju i diferencijalnoj dijagnozi artritisa", Nedima Kapidžić-Bašić, Šahza Kikanović, Asja Hotić, Suada Mulić, Adeviya Imširović, Elmina Mulić i Adela Musić "Uticaj funkcionalnih promjena i depresije na socijalne kontakte bolesnika sa reumatoidnim artritisom", Sylejman Rexhepi, Remzi Izairi, Mjellma Rexhepi, Vjollca Sahatçiu-Meka, Hajrije Hundozi-Hyseni, Majlinda Berisha i Blerta Rexhepi "Poststreptokokni reaktivni artritis u odraslih", Lovro Lamot i Miroslav Harjaček "Djelotvornost anti-TNF-a terapije u liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) - osmogodišnje iskustvo liječenja u jednom centru", Felina Anić, Srđan Novak i Mladen Defranceschi "Sigurnost primjene bioloških lijekova u artritisu", Simeon Grazio, Adriana Vince, Ivan Kurelac, Frane Grubišić, Tomislav Nemčić i Valentina Matijević "Serozni meningitis u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenog kombinacijom adalimumaba, ketoprofena i niske doze prednizolona" i Ružica Čunović-Dubroja "Primjena etanercepta u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i lezijom jetre (NASH) - prikaz bolesnika"

Slijedio je sponzorirani minisimpozij "Farmakoterapija osteoporoze", koji je moderirao prof. Božidar Ćurković. Priopćenja, do 30 minuta, prikazali su: Dušanka Martinović Kaliterna "Simultani učinak stroncijeva ranelata (Osseor®) na povećanje koštane mase i smanjenje koštane resorpcije", Srđan Novak "Djelotvornost stroncijeva ranelata (Osseor®) na prijelome u osteoporozi", Zlatko Giljević "Razlike među bisfosfonatima - specifičnosti risedronata (Actonel®)", Mirko Koršić "Ibandronat (Bonviva®) i.v. - prvi bisfosfonat u kvartalnoj primjeni", Tonko Vlasković i Darko Kaštelan "Ibandronat (Bonviva®): novi dokazi - hrvatski primjer", Nadica Laktašić Žerjavić, Branimir Anić i Simeon Grazio "Učinkovitost alendronata i vitamina D u postmenopauzalnoj osteoporozi" i Nadica Laktašić Žerjavić, Branimir Anić i Simeon Grazio "Vitamin D za snažne kosti".

U subotu poslije podne održan je prikaz druge glavne teme Kongresa "Reumatska polimijalgija", koju su moderirali docenti Branimir Anić i Dušanka Martinović Kaliterna. Prikazano je plenarno predavanje: Mirna Sentić, Mislav Cerovec i Branimir Anić "Reumatska polimijalgija", a bolesnike su prikazali Mislav Cerovec, Branimir Anić, Felina Anić i Dijana Perković.

Slijedio je prikaz slobodnih sponzoriranih usmenih priopćenja, koji je moderirao Porin Perić: Simeon Grazio "Diklofenak brzog djelovanja (Diclorapid®) pošteditelj za želudac" i Jadranka Morović-Vergles "Meloksikam - ravnoteža učinkovitosti i sigurnosti", a potom i

sljedeća priopćenja: Iva Žagar, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Nadica Laktašić-Žerjavić i Porin Perić “Obostrana spontana ruptura Ahilove tetive u bolesnika s psorijatičnim artritismom - prikaz bolesnika”, Dijana Perković, Anton Buća, Dušanka Martinović-Kaliterna, Mirela Krstulović-Vlastelica, Marina Titlić i Daniela Marasović Krstulović “Neuropsihijatrijski sistemski eritemski lupus: dijagnostička i klinička obilježja”, Suada Mulić Bačić, Alma Hajdarović, Mario Križić i Drago Antić “Ateroskleroza u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom”, Tomislav Badel, Ladislav Krapac, Jadranka Keros, Miljenko Marotti, Dijana Podoreški i Mladen Čuljak “Osteoarthritis temporomandibularnog zgloba - prikaz bolesnika”, Senka Rendulić Slivar “Utjecaj vježbi na cirkularnost natkoljenice desne i lijeve noge kod osteoartritisa koljena”, Rajko Pavlović, Darija Granec, Stanko Belina i Višeslav Ćuk “Sukladnost kliničkih i ultrazvučnih nalaza u humeroskapularnom periartritisu”, Darija Granec, Stanko Belina, Krešimir Granec, Rajko Pavlović i Nataša Smiljanec-Lamot “Diferencijalna dijagnoza humeroskapularnog periartritisa ultrazvučnom metodom”, Ladislav Krapac, Vlasta Brožičević, Janko Hančević i Amir Dubravić “Medicinska prognoza radnih mogućnosti u bolesnika s kro-

ničnim regionalnim bolnim sindromom šake”, Marinko Artuković, Ana Aljinović, Irena Nadinić-Artuković i Maja Paar-Puhovski “Heefordt-Waldenstromov sindrom u bolesnika s bolovima lijevog temporomandibularnog zgloba - prikaz bolesnika”.

Kao posteri prikazani su radovi: Zoja Gnjidić, Rosana Čizmić i Branko Vukšić “Postoji li korelacija između kronične vratobolje, funkcije i radiološkog nalaza?”, Dalibor Drugović i Ladislav Krapac “Osteoarthritis koljena s obzirom na neke faktore rizika”, Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić i Ivo Jajić “Diferencijalna dijagnostika Reiterove bolesti i psorijatičnog spondilitisa na temelju kvantitativne dermatoglifske analize digitopalarnog kompleksa”, Doris Stamenković, Nives Štiglić-Rogoznica i Endi Radović “Crestov sindrom - poteškoće liječenja”, Iva Popović, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Ante Muljačić, Tatjana Nikolić, Kristina Potočki, Maja Prutki, Iva Žagar, Nadica Laktašić-Žerjavić i Porin Perić “Aseptična nekroza glave bedrene kosti - prikaz bolesnika”.

Radni dio Kongresa je završio u subotu, uveče, sponzoriranim priopćenjem Božidar Ćurković “Nesteroidni antireumatici - balans između gastrointestinalnih i kardiovaskularnih nuspojava”. Kongres je završio u nedjelju, izletom u Pakovo selo.

DEVETA LOŠINJSKA ŠKOLA PRIRODNIH LJEKOVITIH ČINITELJA

U Lječilištu Veli Lošinj održana je od 5. do 7. rujna 2008. tradicionalna, deveta po redu, *Lošinjaska škola prirodnih ljekovitih činitelja*, koju su organizirali Odbor za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje Hrvatskoga liječničkog zbora i Lječilište Veli Lošinj obilježavajući 15. obljetnicu smrti hrvatske balneologinje mr. ph. Renate Novak (1919.-1993.). Ovogodišnje su teme Škole bile lječilišna medicina, hidroterapija i aromaterapija. Predsjednica je Organizacijskoga odbora bila mr.ph. Renata Žugić, ravnateljica Lječilišta, a voditelj prim.mr.sc. Goran Ivanišević, predsjednik Odbora. Svi pristigli radovi su unaprijed tiskani u Zborniku u izdanju Akademije i podijeljeni sudionicima.

U petak, 5. rujna, uvodna predavanja prikazali su: Vladis Vujnović, Inga Lisac i Antun Marki “Stabilizira li se ozonski sloj i jakost ultraljubičastog zračenja iznad Hrvatske?”, Mili Razović, Darko Vlahović i Jeronim Martinić “Higijeničko društvo Hvar kao prvi promicatelj zdravstvenog turizma u Hrvatskoj”, Višnja Hinić i Jadranka Hofmann “DPSIR metodologija i SWOT analiza - metode za praćenje stanja okoliša i planiranje mjera zaštite u svrhu održivog razvitka otočkih područja Hrvatske”, Jadranka Roša “Biološka raznolikost šuma u Hrvatskoj i njihovo korištenje u lječilišnoj medicini (to-

plicama)”, Goran Ivanišević “Lječilišna medicina u Hrvatskoj”, Berislav Skupnjak “Lječilišna medicina - milenijski izazov”, Hrvoje Radašević, Spomenka Tomek-Roksandić, Ana Puljak, Maja Marić Bajš, Diana Mihok, Nada Tomasović-Mrčela i Tihomir Majjić “Programi gerontokinezioloških mjera u zdravstvenom turizmu za starije osobe”, Oto Kraml, Nada Knežević-Kraml i Senka Rendulić Slivar “Lječilište kao učilište”, Tatjana Kehler, Jasminka Smiljanić i Daniel Karlavaris “Medicinski wellness - dio službene medicine ili turistička usluga”, Brankica Greblički i Snježana Ricijaš “Prirodni ljekoviti činitelji klanječkoga kraja”, Lovro Dragutin Bauer “Prikaz arhitektonskog rješenja zdravstveno-turističkog objekta namijenjenog korištenju prirodnih ljekovitih činitelja”, Zmag Turk, Jože Barovič i Breda Jesenšek Papež “Gljiva *Ganoderma lucidum* - zanemarena moć prirode”, Damir Gortan i Ksenija Berdnik-Gortan “Šum u uhu i prirodni ljekoviti činitelji”, Ljerka Narančik-Gurović, Tihomir Drašković i Ksenija Berdnik-Gortan “Forestierov sindrom ili difuzna skeletalna hiperostoza - liječenje prirodnim ljekovitim činiteljima”.

U okviru teme “Hidroterapija” prikazano je uvodno priopćenje: Simeon Grazio i Hana Skala “Imerzijska hidroterapija u liječenju bolesnika s bolestima sustava za kretanje”, kao i radovi: Vesna Budišin, Radmila Belović-Ivanković i Daria Vuger-Kovačić “Učinkovitost hidrogri-

mnastike na bol kod kronične križobolje”, Senka Rendulić Slivar, Oto Kraml i Marica Topić “Primjena podvodne masaže zračnim mjehurićima u oboljelih od multiple skleroze kod kuće i u toplicama”, Nikica Crnčić, Dubravka Mateša-Anić, Goran Cvitković, Željko Tomljanović i Vesna Štiglić “Rekonstruirani bazen - novi doprinos kvaliteti hidroterapije u Thalassoterapiji Crikvenica”, Nada Jačmenica, Marica Nadih i Jasminka Halužan Bariša “Hidroterapija u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice - od toplih vrela do suvremene hidroterapije”. U okviru teme “Aromaterapija” prikazani su radovi: Spomenka Tomek-Roksandić, Nada Tomasić Mrčela, Maja Marić Bajs, Hrvoje Radašević, Ana Puljak, Diana Mihok i Tihomir Majić “Aromaterapija i hidroterapija hrvatskog mora - izazov razvoja zdravstvenog turizma za europsko starije pučanstvo”, Aida Jelaska “Aromaterapija u prevenciji i suterapiji respiratornih infekcija u ordinaciji obiteljske medicine”, Endi Radović i Vesna Štiglić “Kadulja - lijek od antičkih vremena” i Đurđica Šimičić “Miomirisi i okusi Lošinja”.

U dodatku zbornika objavljen je izbor radova prikazanih na znanstveno-stručnom simpoziju HAZU i AM-ZH “Balneologija i lječilišna medicina u Hrvatskoj: sadašnje stanje i budućnost” održanom u Zagrebu 29. listopada 2007. To su radovi: Jasna Lipozenčić, Aida Pašić “Značenje prirodnih ljekovitih činitelja u dermatologiji”; Božidar Čurković “Balneoterapija u mišićnokoštanim bolestima”; Ivan Džidić “Povoljno djelovanje prirodnih ljekovitih činitelja u fizikalnoj i rehabilitacijskoj medicini” i Goran

Mihelčić “Medicinska geologija - nova znanstvena disciplina”. Na koncu zbornika je objavljena: “Zagrebačka deklaracija o lječilišnoj medicini u Hrvatskoj”:

1. Lječilišna medicina je skup postupaka i/ili metoda primjene prirodnih ljekovitih činitelja, kao i fizikalne i rehabilitacijske medicine koji se koriste za očuvanje i unapređenje zdravlja te sprečavanje, liječenje, oporavak i rehabilitaciju različitih bolesti.

2. Prirodni ljekoviti činitelji su dijelovi prirode koji povoljno djeluju na zdravlje i u različitim bolestima.

3. Prirodni ljekoviti činitelji doprinose rastu i razvitku djece te očuvanju funkcijske sposobnosti i unapređenju zdravlja odraslih, posebno starijih osoba.

4. Prirodni ljekoviti činitelji mogu biti korisni u liječenju određenih bolesti i stanja.

5. Lječilišna medicina se razvija u blizini nalazišta i/ili u mjestima primjene prirodnih ljekovitih činitelja kojih u Hrvatskoj ima više od 220.

6. Ekološki primjereno sačuvan okoliš i zaštita izvora prirodnih ljekovitih činitelja, kao i sprečavanje prekomjernog trošenja prirodnih dobara preduvjet su očuvanja zdravlja čovjeka, biljaka i životinja i daljnje razvitka lječilišne medicine.

7. Neophodan je ustroj Državnoga zavoda za balneoklimatologiju i lječilišnu medicinu, kao znanstvenoga, stručnoga i akreditacijskoga tijela Republike Hrvatske.

8. Neophodna je primjerena zakonska regulativa korištenja prirodnih ljekovitih činitelja i djelovanja središta lječilišne medicine.

PRVI PROLJETNI SUSRETI U KLANJCU

Prvi proljetni susreti u Klanjcu, s temama “Zdravlje, kultura, priroda”, održani su od 20. do 22. ožujka 2009. u Klanjcu, na poticaj grada Klanjca i njegove Turističke zajednice, sa ciljem kontinentalnog pristupa korištenju prirodnih ljekovitih činitelja u Hrvatskoj. Organizirali su ga Odbor za zdravstveni turizam Akademije medicinskih znanosti Hrvatske i grad Klanjec. Predsjednica Organizacijskoga odbora je bila gđa Snježana Ricijaš, a voditelj prim. Goran Ivanišević.

Skup, koji je održan u mjesnoj kinodvorani, bistranim je riječima pozdravila prim. Inga Heim, glavna tajnica Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, a pozdravne riječi su uputili županica Krapinsko-zagorske županije i gradonačelnik Klanjca.

U petak poslije podne, 20. ožujka, Goran Ivanišević je, uvodno, govorio o zdravlju, kulturi i prirodi, kao cjelovitom pristupu zdravlju, a Inga Lisac i Vladis Vujnović o ozonskom sloju i ultraljubičastom zračenju u globalnim razmjerima i Svjetskom meteorološkom danu 23. ožujka. Ksenija Zaninović je prikazala klimu Hrvatskoga zagorja, Stjepan Pepeljnjak antimikrobno djelovanje eteričnih

ulja bilja Hrvatske, a Ljerka Narančik-Gurović, Ksenija Berdnik-Gortan i Tihomir Drašković utjecaj promjene kontinentalne klime na imunomodulaciju. Nada Jačmenica, Marica Nadih, Jasminka Halužan-Bariša i Valentina Šoban su imale rad o toplicama, lječilištima i izvorima Hrvatskoga zagorja - nacionalnom i regionalnom bogatstvo, Gregor Barović, Anica Vujović i Jože Barović o termomineralnim vodama u znanosti i povijesti balneologije, a Marijan Gustinčić o pješačenju kao uspješnoj terapiji.

Rad je nastavljen u subotu ujutro, 21. ožujka. Vesna Lecher-Švarc i Ljubomir Radovančević su prikazali rad o međuigrima i povezanosti zdravlja, kulture i prirode, Oto Kraml i Nada Knežević-Kraml o značaju umjetnosti u lječilišnom mjestu, a Senka Rendulić Slivar je govorila o sportu kao stilu života - zdravstvenoj kulturi, medicini i turizmu.

Slijedila su priopćenja o Klanjcu i klanječkom kraju: Jasna Gmajnički je govorila o reumatskim bolestima u ambulanti opće medicine Kumrovec, Milan Husnjak o veterinarskoj službi u zaštiti ljudskog zdravlja “jednom svijetu - jednom zdravlju - jednoj medicini”,

Mirjana Štih o prirodnom bogatstvu klanječkoga kraja, Davorin Vujčić o kulturnoj baštini Klanjca, Snježana Ricijaš o kulturno-zabavnom životu Klanjca, Tanja Ivek o seoskom turizmu u klanječkom kraju i Dora Greblički o gastronomiji Hrvatskoga zagorja i grada Klanjca.

Uoči sastanka u Klanjcu tiskan je i "zeleni zbornik" sa svim prikazanim radovima, ilustriran s nizom fotografija i slika u boji. Uredio ga je voditelj Simpozija, a izdala Akademija medicinskih znanosti Hrvatske uz pomoć grada Klanjca, koji je bio ugodan i dobar domaćin.

DEVETI BIOETIČKI SIMPOZIJ HLZ-a "DOSTUPNOST MEDICINSKIH POSTUPAKA U HRVATSKOJ"

U petak, 5. lipnja 2009., od 14,00 do 20,00 sati održan je u Liječničkom domu u Zagrebu, Šubićeva 9 Deveti proljetni bioetički simpozij Hrvatskoga liječničkog zbora, koji je vodio prim. Goran Ivanišević. Tema, "Dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj", unatoč aktualnosti, nije privukla niti 30 zainteresiranih. Nazočilo je dvadesetak osoba, uključujući i predavače.

Tajnik Zbora pozdravio je nazočne, a pismo gospodina Ministra zdravstva i socijalne zaštite dr. Darka Milinovića je pročitao voditelj skupa. Slijedila su zanimljiva i lijepo pripremljena sljedeća predavanja:

Ana Volarić-Mršić: "Distribucijska pravednost i problem jednake raspodjele resursa u zdravstvu", Morana Brkljačić: "Dostupnost medicinskih postupaka - raskrižje prava pacijenta, ekonomije i medicinske etike", Božidar Vrhovac: "Dostupnost zdravstvene zaštite - etički aspekti", Željka Znidarčić: "Dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj - etički aspekti", Ana Planinc-Peraica, Inga Prkačin: "Dostupnost dijagnostičkih pretraga i liječenja hematoloških bolesnika u Hrvatskoj", Vesna Lecher-Švarc, Ljubomir Radovančević: "Dostupnost medicinskih postupaka u okviru prava pacijenta", Ivan Žokalj: "Uloga Hrvatske liječničke komore u ostvarivanju prava na dostupnost zdravstvene zaštite - doprinos Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju", Zvonimir Kaić: "Stomatološka skrb u Hrvatskoj temeljena na odredbama novoga paketa zdravstvenih zakona" i Goran Ivanišević: "Kodeks medicinske etike i deontologije i dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj". Vođene su i dvije zanimljive i sadržajne rasprave, koje su pokazale aktualnost teme. Vrlo djelatno su sudjelovali i dužnosnici Hrvatske liječničke komore prim. Josip Jelić - prvi dopredsjednik, prof. Mirjana Sabljar-Matovinović - predsjednica Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju, prof. Božidar Vrhovac - za-

mjenik i član dr. Ivan Žokanj. Nazočni su prihvatili, bez većih primjedbi, predloženu sljedeću izjavu:

1. Liječnici Hrvatskoga liječničkog zbora smatraju dostupnost raspoloživih medicinskih postupaka u Hrvatskoj temeljnim preduvjetom zdravstvene skrbi u Republici Hrvatskoj.

2. Neophodna je puna dostupnost raspoloživih medicinskih postupaka stanovnicima Republike Hrvatske.

3. Svako namjerno uskraćivanje raspoloživih medicinskih postupaka suprotno je Kodeksu medicinske etike i deontologije.

4. Svako selektivno (zbog dobi, spola, zanimanja, materijalnoga, socijalnoga, tehničkoga i drugoga statusa) uskraćivanje raspoloživih medicinskih postupaka u suprotnosti je s Kodeksom.

5. Svako neistinito i obmanjujuće prikazivanje dostupnosti raspoloživih medicinskih postupaka u Hrvatskoj šteti njezinim stanovnicima i ugledu Republike Hrvatske.

6. Sadašnje stanje dostupnosti raspoloživih medicinskih postupaka u Hrvatskoj je nezadovoljavajuće za starije, invalide, samoživuće, s dodatnim potrebama, siromašne, neinformatizirane.

7. Dosadašnje mjere zdravstvene reforme (BOJCEN) nisu dale cjelovito rješenje pune dostupnosti.

8. Žurno su potrebna nova, učinkovita, pravedna i jednostavna rješenja pune dostupnosti raspoloživih medicinskih postupaka u Hrvatskoj.

Na kraju Simpozija su profesori Ante Čović i Valerij Vrček, kao i Goran Ivanišević prikazali knjigu Lidije Gajski: "Lijekovi ili priča o obmani".

Uoči Simpozija, kao i prethodnih osam godina, tiskan je zbornik svih prikazanih radova s naslovom "Dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj", koji je uredio prim. Ivanišević, a izdao Hrvatski liječnički zbor.

"Desetljeće kostiju i zglobova 2000.-2010." TJEDAN KOSTIJU I ZGLOBOVA 2008. GODINE

U mjesecu listopadu se diljem svijeta obilježava *Tjedan kostiju i zglobova*. U tom mjesecu obilježava se Svjetski dan artritisa 12. 10., Svjetski dan kralježni-

ce 16. 10., Svjetski dan traume 17. 10., dok je Svjetski dan osteoporoze 20. listopada. Od 2004. godine kada je osnovan Hrvatski nacionalni odbor "Desetljeća kostiju

i zglobova” i od kada je Hrvatska postala službeni član tog velikog svjetskog pokreta, u mjesecu listopadu se i u Hrvatskoj obilježava Tjedan kostiju i zglobova. Zapravo, mi u Hrvatskoj tijekom cijelog mjeseca listopada organiziramo događanja za liječnike i pučanstvo s tematičkom bolesti i ozljeda kostiju i zglobova, tako da zapravo možemo govoriti o “Mjesecu kostiju i zglobova”.

Tijekom cijele 2008. godine u Hrvatskoj je održan veliki broj stručnih i znanstvenih skupova u organizaciji odnosno suorganizaciji Hrvatskog nacionalnog odbora Desetljeća kostiju i zglobova, a u mjesecu listopadu navedene aktivnosti kulminirale su obilježavanjem svjetskih dana kraljeznice, artritisa, traume i osteoporoze.

Dana 1. listopada 2008. održano je u velikoj dvorani HLZ-a u Šubićevoj ulici vrlo posjećeno predavanje pod naslovom “Endoproteze u liječenju artroza kuka i koljena”, a u organizaciji Hrvatskog ortopedskog društva HLZ-a.

Od 2. do 4. listopada održan je u Osijeku simpozij “Ortopedska pomagala” u organizaciji Zavoda za rehabilitaciju i ortopedska pomagala KBC Zagreb.

U KB “Sestre milosrdnice” već tradicionalno svake godine održava se simpozij posvećen problemima kraljeznice. Ove godine tema simpozija održanog 2. listopada bila je “Vratobolja - od uzroka do rehabilitacije”. Multimedijska dvorana KB “Sestre milosrdnice” bila je pretijesna s obzirom na velik broj zainteresiranih slušatelja.

“Cerebralna dječja paraliza” naslov je skupa održanog 4. listopada 2008. u HLZ-u u Šubićevoj ulici, a u organizaciji Hrvatskog društva za dječju ortopediju.

Posebno zanimljiv i organiziran na poseban i u nas prvi puta primijenjen način bio je skup u KB Dubrava održan 13. listopada povodom Dana artritisa. Tema skupa namijenjenog prvenstveno pučanstvu bila je “Biološki lijekovi u liječenju artritisa”. Poznati novinar Mario Harapin, dr.med. vodio je skup na kojem su glavni protagonisti i govornici bili liječeni bolesnici, a potom njihovi liječnici. Cilj skupa bio je da se ukaže na učinkovitost bioloških lijekova u liječenju reumatoidnog

artritisa, te istakne važnost da ovi lijekovi budu uvršteni na listu posebno skupih lijekova i tako postanu dostupniji bolesnicima.

161. gerontološka tribina s temom “Biološki lijekovi u imonoloških gerijatrijskih bolesnika” održana je 14. listopada u Centru za gerontologiju ZZJZ u Mirogojskoj cesti 16, a predavač je bila prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles.

Predavanje za pučanstvo organizirano je 15. listopada na Tribini grada Zagreba, Kaptol 17, a organizator je bilo Društvo reumatičara grada Zagreba za djecu i odrasle.

Dan traume održan je 16. listopada u HLZ-u u Šubićevoj ulici s temom “Liječenje osteoporotskih prijeloma”, s velikim odazivom liječnika opće medicine. Istog dana u okviru Dana kraljeznice Hrvatska liga protiv reumatizma organizirala je u KB “Sestre milosrdnice” predavanje za pučanstvo s temom: “Medicinska gimnastika za bolesnike s vratoboljom”.

Od 17. do 19. listopada 2008. u Primoštenu je održan X. godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva na kojem su glavne teme bile reumatoidni artritis i polimijalgija reumatika.

Hrvatska liga protiv reumatizma organizirala je 20. listopada povodom Dana osteoporoze u KB “Sestre milosrdnice” u Vinogradskoj ulici, predavanje za pučanstvo pod naslovom: “Značaj i liječenje osteoporoze”.

Kao kruna događanja povodom Dana osteoporoze u dvorani “Miroslav Čačković” na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu održan je 24. listopada 2008. “Simpozij o osteoporozi”, koji su organizirali prof.dr.sc. Slobodan Vukičević, dr.sc. Zlatko Giljević i akademik Marko Pećina.

Tijekom listopada, veliki broj liječnika sudjelovao je u radio i televizijskim emisijama te dao intervju u dnevnom tisku o problemu i značaju bolesti i ozljeda kostiju i zglobova.

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles
akademik Marko Pećina

POLA STOLJEĆA ODJELA ZA REUMATSKE BOLESTI, FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU U SLAVONSKOM BRODU

Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice “Dr. Josip Benčević” u Slavonskom Brodu proslavio je 28. studenoga 2008. pedesetu obljetnicu svojeg postojanja. Započeo je radom 2. prosinca 1958. pod nazivom “Centar za rehabilitaciju” u sastavu tadašnjeg Medicinskog centra i bio je druga takva ustanova na području Slavonije. To je danas jedini dislocirani odjel Opće bolnice Slavonski Brod, te je većim, polikliničkim dijelom smješten izvan njezina kruga. U samoj Bolnici nalaze se ostale dvije radne cjeline: bolnička fizikalna terapija i bolnički odjel s deset akutnih kreveta.

Od svoga osnutka do danas Odjel je prošao različite faze razvoja, a u tom povijesnom hodu vodili su ga sljedeći liječnici: Petar Berković, dr.med., spec. fizijatar i anesteziolog, Stjepan Solarić, dr.med., spec. ortoped, mr.sc. Zvonimir Katalinić, dr.med., spec. fizijatar, te sadašnja voditeljica Ružica Martinović-Vlahović, dr.med., spec. fizijatar. Nakon ratnog i poratnog razdoblja, pristupa se daljnjem osuvremenjivanju opreme, stjecanju novih znanja u struci, povećavanju obima i kvalitete poslova i daljnjem profiliranju užih područja unutar djelatnosti. Tako, 2000. godine, Odjel dobiva prvog školo-

vanog subspecijalistu reumatologa u Hrvatskoj, Mari-
na Haniha, dr.med. Broj djelatnika raste od prvih 6 do
današnjih 30, od kojih su 5 liječnika specijalista i 16
fizioterapeuta.

U okviru o-
bilježavanja ovog
jubileja, nakon u-
vodnog predstavl-
janja povijesnog
razvoja i ustroja
Odjela voditeljice
Ružice Martino-
vić-Vlahović, usli-
jedio je stručni Sim-
pozij o osteoporo-
zi s težištem na far-
makološkom i ne-
farmakološkom li-
ječenju osteoporo-
ze. Predavači su bi-
li: prof.dr.sc. Boži-
dar Ćurković, prof.
dr.sc. Đurđica Ba-
bić-Naglić i prim.mr.sc. Zoja Gnjiđić, dr.med.

Skup je održan u organizaciji Opće bolnice "Dr. Jo-
sip Benčević" Slavonski Brod, Hrvatskog reumatološkog

društva HLZ-a i Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabili-
tacijsku medicinu HLZ-a, a u njemu je sudjelovalo, uz dje-
latnika bolnice i stotinjak članova obaju stručnih društava

iz cijele Hrvatske.
Program se odvi-
jao u velikoj i ma-
loj sali Slavenskog
restorana, a nakon
što smo nahranili
um i tijelo, trebalo
je nešto i za dušu,
što smo obilato do-
bili obilaskom Ga-
lerije Ružić i Brod-
ske tvrđave.

Na kraju, za-
hvaljujemo svim
kolegama i preda-
vačima što su nam
bili dragi gosti. O-
sobitu zahvalnost
dugujemo našim
sponzorima, far-

maceutskim firmama: tu je na prvom mjestu Belupo, te
Pliva, Roche, Boehringer-Ingelheim i Lek.

dr. Ružica Martinović-Vlahović



Radno predsjedništvo: prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić,
dr. Marino Hanih i dr. Ružica Martinović-Vlahović

HRVATSKA LIGA PROTIV REUMATIZMA ISTARSKE ŽUPANIJE 1998.-2008. GODINE

Prije deset godina, 24. listopada 1998. utemeljen
je ogranak Hrvatske lige protiv reumatizma Istarske žu-
panije sa sjedištem u Puli. Najbrojniji ogranak Lige s
2.535 članova od samog osnutka vodi dr. Vlasta Urban
Tripović. To je najbrojnija neprofitna udruga građana u
oblasti zdravstva Istarske županije.

Od 2001. godine ogranak provodi dva projekta:
"Prevenција, rano otkrivanje i liječenje osteoporoze" i
"Za bolji život reumatičara". Zahvaljujući skromnim
sredstvima koje dobiva na natječajima, kao i ne tako
skromnim ambicijama, te uz nesebični rad volontera,
ovi su projekti postali značajni, kako u svojoj osnov-
noj namjeri, liječenju reumatskih bolesnika, tako i za
širu zajednicu.

Projekt "Prevenција, rano otkrivanje i liječenje
osteoporoze" obuhvaća redovita predavanja na terenu,
edukaciju putem članaka u *Glasu Istre* te radio i televi-
zijskim emisijama. Najvažnija aktivnost ovog projek-
ta je besplatno mjerenje mineralne gustoće kosti ultra-
zvučnim denzitometrom u gradovima i drugim mjestima
Istarske županije. Do sada je pregledano 6.616 osoba u
Puli, Pazinu, Labinu, Poreču, Rovinju, Vrsaru, Rapcu,
Medulinu, Pićanu, Ližnjanu, Premanturi, Fažani, Rap-

cu, Buzetu, Novoj Vasi, Taru, Svetvinčentu, Galižani i
Marčani. Preliminarni rezultati ispitivanja pokazali su
da su pregledane osobe pretežito ženskog spola, starije
od 50 godina, od kojih je u 25 posto zabilježena osteo-
poroza, u 33 posto osteopenija, a uredan nalaz u 42 po-
sto ispitanika.

Uz pomoć ogranka u Poreču, Vinkuranu i Rovi-
nju potaknute su skupine za vježbanje. Od samog po-
četka projekta otvoreno je besplatno savjetovalište za
osteoporoza koje radi svake srijede u sjedištu Lige i ko-
je posjeti oko 450 korisnika godišnje.

Web stranica ogranka ažurno i opsežno educira o
najčešćim reumatskim bolestima, njihovom prepoznavan-
ju, načinu liječenja i uputama o daljnjim kontaktima.

Od prošle godine ogranak aktivno sudjeluje u obi-
lježavanju "Svjetskog dana osteoporoze" i to akcijom na
središnjem pulskom trgu Portarata, koja obuhvaća cje-
lodnevno mjerenje mineralne gustoće kosti ultrazvuč-
nim denzitometrom. Akcija je bila popraćena i tekstem
u dodatku dnevnika *Glas Istre*, na četiri novinske stra-
nice, pod nazivom "Sve o osteoporozi".

Jubilarnu godinu obilježio je još jedna uspje-
h. Naime, pružila se izuzetna prigoda za nabavu vlastitog

ultrazvučnog denzitometra. To će omogućiti provođenje mjerenja tijekom cijele godine i na većem broju bolesnika. Aktivnosti ogranka od izuzetnog su značaja za Istarsku županiju koja na svom području nema dostupnog aparata (UZV i DXA) u zdravstvenim ustanovama za one bolesnike koji tu uslugu ne mogu platiti.

Projekt "Za bolji život reumatičara" osmišljen je kao niz aktivnosti vezanih za najučestalije bolesti iz oblasti reumatologije. Organizirana su predavanja u malim skupinama na terenu uz prikaz vježbi i pravilnog korištenja ortoza. Teme predavanja bile su: "Razlike između artritisa i artroza", "Bol u ramenu", "Osteoartritis koljena", "Križobolja". Predavanja su održana u Rovinju, Vodnjanu, Svetvinčentu,

Medulinu, Vrsaru, Pazinu, Labinu i Fažani. Predavanja "Antireumatici i problemi s probavom" održao je dr. Marino Derossi, gastroenterolog.

U više navrata organak je sudjelovao u emisijama Nezavisne istarske televizije, u nedjeljnoj emisiji "Medical", s temama iz područja reumatologije: "Bol u vratu", "Križobolja", "Osteoartritis".

Godine 2007. obilježen je "Svjetski dan artritisa" predavanjem "Novi lijekovi za liječenje artritisa" za članove ogranka u Puli. Članci istog sadržaja objavljeni su u *Glasi Istre* i riječkom *Novom listu*.

Tiskan je priručnik za reumatičare "Bolno rame", a 2006. godine je priređen i pretisak u više tisuća primjeka koji je podijeljen svim ograncima Lige.

Godine 2007. godine započeo je rad na prevenciji sindroma prenaprezanja lokomotornog sustava na radnom mjestu. Akcija je organizirana u tvornici stakla *Schott Boral* u Puli. Hrvatska liga protiv reumatizma i

njezin ogranak Istarske županije u mnogim aktivnostima tijesno surađuju. Časopis *Reuma* tiska se dva puta godišnje u Zagrebu i distribuira svim članovima na kućne adrese, a informacije o aktivnostima svih ogranka mogu se dobiti preko web stranice www.reuma.hr.

Obilježavanje 10. obljetnice

Obilježavanje deset godina osnutka ogranka Lige Istarske županije i listopadske aktivnosti u okviru "Desetljeća kostiju i zglobova" započelo je u listopadu, obilježavanjem "Svjetskog dana artritisa", predavanjem i promocijom priručnika "O gihtu", autorice Vlaste Urban Tripović u Puli.

"Svjetski dan osteoporoze" obilježen je cjelodnevnom

akcijom besplatnog mjerenja mineralne gustoće kostiju u Puli na trgu Portarata. Od tada, do kraja studenog 2008., nastavljena je akcija mjerenja mineralne gustoće kosti ultrazvučnim denzitometrom s predavanjima u Puli, Pazinu, Labinu, Poreču, Buzetu, Barbanu, Rovinju i Vodnjanu. U prosincu 2008. održana je svečana skupština ogranka Lige uz



Obilježavanje Svjetskog dana osteoporoze u Puli

niz predavanja na televiziji i objavljivanje članaka u lokalnom tisku o aktualnostima u oblasti reumatologije. Time je ogranak još jednom skrenuo pozornost i upozorio širu javnost na sve veći porast broja bolesnika s reumatskim tegobama, posljedice koje one uzrokuju, probleme s kojima se bolesnici susreću i značajne medicinske i socioekonomske posljedice reumatskih bolesti za širu zajednicu. Kako je rad u udruzi isključivo volonterski, ovaj jubilej je ujedno i zahvala svim vrijednim ljudima koji su pomagali svojim radom, sugestijama ili donacijama.

dr. Vlasta Urban Tripović

**Božidar Vrhovac i suradnici. Interna medicina.
Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje.
Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:I-XVIII, 1-1684. + Kolor atlas I-XVI str.**

Novo izdanje legendarnog hrvatskog udžbenika interne medicine, pojavilo se pet godina nakon prethodnoga. Uspješan urednički tim na čelu s prof. Božidarom Vrhovcem, kao i profesorima Branimirom Jakšićem, Željkom Reinerom i Borisom Vucelićom s novim i starim suradnicima potrudili su se obnoviti ovaj kvalitetan i potreban udžbenik, koji služi na čast zagrebačkoj i hrvatskoj internoj medicini.

Gradivo ove opsežne knjige je podijeljeno u tri dijela. U "Uvodnom dijelu" se čitatelje uvodi u kliničku medicinu, govori o etičkim načelima i kliničkoj medicini, kao i načinu života i zdravlju.

Slijedi "Opći dio" u kojemu su poglavlja o biološkim aspektima interne medicine, osnovnim simptomima i znakovima bolesti, dijagnostici internističkih bolesti i liječenju internističkih bolesti

U "Specijalnome dijelu", najopsežnijem, nalaze se poglavlja posvećena intenzivnoj medicini, kardiovaskularnom sustavu, bolestima dišnoga sustava, gastroenterologiji, krvotvornom sustavu i zloćudnim tumorima, bubrezima i mokraćnom sustavu, endokrinom sustavu, bolestima metabolizma i bolestima skeleta, imunom sustavu, reumatskim bolestima, bolestima uzrokovanim mikroorganizmima, bolestima uzrokovanim kemijskim i fizičkim čimbenicima, izabranim poglavljima iz bolesti živčanog sustava, izabranim poglavljima iz psihološke medicine i psihijatrije, izabranim poglavljima iz derma-

tovenerologije. Slijedi kazalo pojmova na 15 stranica i kolor atlas na 16 stranica.

Za naše je čitatelje posebno zanimljivo 13. poglavlje, posvećeno reumatskim bolestima, koji su uredili docenti Branimir Anić i Jasenka Markeljević. Ovdje nalazimo sljedeća poglavlja (autor/i): "Klasifikacija reumatskih bolesti" (Nada Čikeš, B. Anić), "Reumatoidni artritis" (B. Anić, Đurđica Babić-Naglić), "Juvenilni idiopatski artritis" (Miroslav Harjaček), "Seronegativni spondilartritis" (B. Anić, Đ. Babić-Naglić), "Sustavni eritemski lupus" (B. Anić, Dubravka Bosnić), Sustavna skeroza (sklerodermija) (B. Anić), "Sjögrenov sindrom" (J. Markeljević), "Dermatitis i poliomiozitis" (D. Bosnić, Miroslav Mayer), "Sindromi preklapanja bolesti vezivnog tkiva i nediferencirana bolest vezivnog tkiva" (N. Čikeš), "Sindrom vaskulitisa" (N. Čikeš, Jadranka Morović-Vergles), "Sarkoidoza" (Tatjana Peroš-Golubičić), "Amiloidoza" (J. Morović-Vergles), "Recidivirajući polihondritis" (Nadica Laktašić-Žerjavić), "Osteoartritis, križobolja i vratobolja" (Božidar Ćurković), "Ekstraartikularni reumatizam" (N. Laktašić-Žerjavić, B. Ćurković), "Artropatije zbog odlaganja kristala" (N. Laktašić-Žerjavić, B. Ćurković), Infekcijski artritis (M. Mayer, N. Laktašić-Žerjavić) i "Pallindromni reumatizam" (Simeon Grazio).

Knjigu preporučamo svim reumatolozima, fizijatrijama i internistima, kao i ostalim specijalistima koji u svojoj medicinskom radu susreću reumatske bolesnike.

**Simeon Grazio, Danijel Buljan i suradnici. Križobolja.
Jastrebarsko: Naklada Slap. 2009:1-503.**

Urednici, fizijatar-reumatolog prof. Simeon Grazio i neurolog i psihijatar prof. Danijel Buljan iz Kliničke Bolnice "Sestre milosrdnice" u Zagrebu poduzeli su poduhvat okupiti suradnike i napisati svestranu i toliko potrebnu knjigu o križobolji, jednoj od najraširenijih bolesti i stanja.

Nakon uredničkoga uvoda slijede dva poglavlja S. Grazija "Promjena paradigme u pristupu križobolji" i "Epidemiologija, rizični čimbenici i prognoza križobolje". Frane Grubišić, Boris Božić i Tomislav Nemčić su autori poglavlja "Funkcionalna anatomija lumbalne kralježnice". Slijede poglavlja (autor/i): "Evaluacije pacijenata s križoboljom" (S. Grazio, T. Nemčić, F. Grubišić), "Diskogena križobolja" (T. Nemčić, S. Grazio), "Nediskoge-

na mišićno-koštana križobolja" (F. Grubišić, S. Grazio), "Križobolja uzrokovana traumom, osteoporotskim frakturama ili tumorima" (Darko Perović), "Somatski uzroci križobolje, osim mišićnokoštanih" (S. Grazio), "Radiološko oslikavanje pacijenata s križoboljom" (Igor Borčić, Miljenko Marotti), "Elektromioneurografija" (Ivan Mikula), "Laboratorijske peretrage u križobolji" (Simeon Grazio), "Procjena težine i aktivnosti bolesti i funkcionalna procjena pacijenata s križoboljom" (F. Grubišić, S. Grazio), "Konzultativno-suradna psihijatrija i reumatološki pacijent" (Dalibor Karlović), "Psihoneuroimunološki aspekti križobolje" (Maja Vurnek Živković, Marija Buljan), "Psihijatrijski čimbenici križobolje" (Danijel Buljan), "Psihološki aspekti križobolje" (Milan Mirković,

Vesna Matulić Karadžole), "Principi liječenja križobolje" (S. Grazio), "Lijekovi u liječenju križobolje osim psihofarmaka (S. Grazio), "Psihofarmakoterapija križobolje" (D. Buljan), "Psihoterapija u liječenju križobolje" (D. Buljan, M. Mirković, V. Matulić Karadžole), "Medicinska gimnastika" (T. Nemčić), "Manipulacija i mobilizacija" (T. Nemčić), "Fizikalna terapija u liječenju pacijenata s križoboljom" (Valentina Matijević, S. Grazio), "Akupunktura i akupresura" (Valentina Matijević), "Masaža" (Astrid Marčić), "Trakcija" (Astrid Marčić), "Ortoze" (Astrid Marčić), "Kirurško liječenje hernije lumbalnog interver-

tebralnog diska" (Krešimir Rotim, Damir Kovač), "Rehabilitacija nakon kirurških zahvata na lumbalnoj kralježnici" (Astrid Marčić), "Ocjena radne sposobnosti pacijenata s križoboljom" (Maja Dubravica), "Vještačenje neimovinske štete" (D. Buljan) i "Prevenција križobolje" (S. Grazio). Nakon svakog poglavlja slijedi bogat popis literature. Na kraju knjige je Kazalo pojmova na 13 stranica, koje olakšava snalaženje u knjizi.

Knjigu svakako preporučamo fizijatrima, reumatolozima, ortopedima i drugima koji se u svome medicinskom radu susreću s križoboljom.

Goran Ivanišević (sastavio i uredio). Reumatizam. Bibliografija 1954.-2008. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko reumatološko društvo. 2009:1-201.

Pred nama je bibliografija časopisa "Reumatizam", glasila Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkoga zbora u Zagrebu. Bibliografija sadrži popis svih radova i drugih priloga objavljenih u "Reumatizmu" u svih 55 godišta, od 1. broja 1954. godine do 2. broja 2008. godine. Osim redovitih brojeva, uvršteni su i svi izvanredni brojevi "Reumatizma" u spomenutu razdoblju u kojem su časopis uređivali Drago Čop (1954.-1963.), Theodor Dürriegl (1963.-1990.), Ivo Jajić (1991.-1998.) i Goran Ivanišević (od 1999. do danas)..

Od 1954. do 2008. godine objavljeno je 55 godišta "Reumatizma". U Bibliografiji je popisano 3284 radova i priloga. Uz radove, gdje je bilo moguće, navedeno je i njihovo razvrstavanje u originalne, izvorne, pregledne, stručne, prikaze bolesnika i druge. Radovi i prilogi navedeni su u odgovarajućim rubrikama. Prilozi su navedeni u mnogobrojnim rubrikama: referati iz časopisa, excerpta rheumatologica, excerpta medica, repertorij, pitanja i odgovori, novosti iz medicine, u par riječi, relaxatio medicorum, prikazi knjiga, vijesti, osobne vijesti, iz uredništva, izvješća o različitim reumatološkim i drugim sastancima, simpozijima, kongresima, kao i sekcijaska, društvena i izvješća iz HRD-a, popis članova HRD-a.

Profesor dr.sc. Theodor Dürriegl, drugi urednik "Reumatizma", napisao je uvodno slovo u "Bibliografiju", te bio njezin recenzent, zajedno s prof. Stelom Fatović-Ferenčić i prim.dr. Vladimirom Dugačkim. Za informaciju, u nastavku navodimo, imena najproduktivnijih autora "Reumatizma": Stjepan Androić 16, Branimir Anić 52, Đurđica Babić-Naglić 66, Dubravka Bosnić 43, Nada Čikeš 52, Božidar Ćurković 71, Zlatko Domljan 46, Theodor Dürriegl 91, Božidar Egić 23, Antun Franović 21, Zoja Gnjidić 20, Simeon Grazio 57, Zvezdana Henneberg 19, Zvonimir Horvat 13, Goran Ivanišević 51, Ivo Jajić 152, Zrinka Jajić 79, Nedima Kapidžić-Bašić 22, Ladislav Krapac 53, Ivan Malčić 21, Jasenka Markeljević 23, Mirjana Miko 29, Vlastimir Mladenović 23, Jadranka Morović-Vergles 35, Porin Perić 27, Kristina Potočki 33, Branko Požar 13, Avdo Prohić 20, Irena Pučar 20, Mirna Sentić 35, Branislav Stanojević 24, Lana Tambić-Bukovac 25, Blagoje Taseski 18, Uredništvo 21, Marijan Vitauš 20, Tonko Vlak 50, Dušan Vukotić 22, Nada Zenić 12

Bibliografiju se može nabaviti u sjedištu Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, na Rebru (prim. Ivanišević, tel. +385 (0)1 2388166).

Goran Ivanišević

KLINIKA ZA REUMATOLOGIJU, FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU KLINIČKE BOLNICE "SESTRE MILOSRDNIČE" DOBILA CERTIFIKAT EN ISO 9001:2000.

Dana 9. travnja 2009. godine u Zbornici Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" održana je svečanost uručivanja certifikata za sustav upravljanja prema EN ISO 9001:2000. Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Gospodin Đuro Tunjić, direktor TÜV Croatia, uručio je certifikat EN ISO 9001 prof.dr.sc. Simeonu Grazio, predstojniku Klinike koja je ispunila sve kriterije Europske unije koje jamče kvalitetu i održivost specifične djelatnosti, te je certifikat dobila za dijagnostiku i konzervativno liječenje lokomotornog sustava.

U okviru potrebe za izjednačavanjem s Europskom kvalitetom i kriterijima rada u medicini Međunarodno priznatu normu ISO 9001:2000 uvela je Organizacija za standardizaciju (ISO) sa ciljem uspostave međunarodnih zahtjeva za Sustave upravljanja kvalitetom. Certifikat ISO 9001:2000 dokazuje da je sustav upravljanja kvalitetom sukladan zahtjevima iz norme i da je usklađen s propisima. Budući da ga izdaje neovisna certifikacijska kuća, certifikat daje do znanja da su

implementirani nužni interni procesi u cilju ispunjavanja obveza norme.

Istu normu je u Kliničkoj bolnici "Sestre milosrdnice" dobila još i Klinika za kožne i spolne bolesti, a očekuje se postupak i za druge klinike i zavode, dok je normu iste organizacije ranije dobio i Zavod za kliničku kemiju.

U kratkom obraćanju nazočnima prof. Grazio je zahvalio svim djelatnicima Klinike, a poglavito onima koji su se posebno angažirali oko postupka monitoriranja i usklađivanja, koji je trajao oko 1 godinu: prim.dr. Astrid Marčić, bacc.physioth. Mateji Znika i poglavito mr.sc.dr. Frani Grubišiću. Ovo priznanje će zasigurno biti poticaj svima na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, kao Referentnom centru za spondiloartropatije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH, da i dalje unapređuju standarde svoga rada, kako organizacijski tako i stručno.

dr. Tomislav Nemčić

NADA JAČMENICA - DOBITNICA NAGRADE LADISLAV RAKOVAC HLZ-a

Dr. Nada Jačmenica, dugogodišnja članica Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, specijalist fizijatar u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Krapinske

Toplice, ovogodišnja je dobitnica nagrade Ladislav Rakovac Hrvatskoga liječničkog zbora na prijedlog Podružnice krapinsko-zagorske Hrvatskoga liječničkog zbora. Čestitamo!

Prim.dr. MIROSLAVA STIGLMAYER-KOVAČ (1918.-2008.)

Dana 6. rujna 2008., u 91. godini života, preminula je naša draga i poštovana kolegica Mira Stiglmayer. Okrutna i još uvijek nesavladiva bolest naglo ju je - takoreći iz punoga zdravlja - uzela iz naše sredine i Hrvatskoga reumatološkog društva, kojega je bila dugogodišnjim članom.

Rođena je 30. kolovoza 1918. u Hrvatskoj Budanici kod Varaždina, gimnaziju je završila 1937. godine u Osijeku, a studij medicine 1943. godine u Zagrebu. Nakon pripravničkoga staža na klinikama današnjega KBC-a Rebro odlučila se za specijalizaciju interne medicine, koju je završila 1960. godine. Kao internist radila je u Zagrebu, u bolnici u Zajčevoj ulici (današnja KB Merkur), pa kao voditelj internističke službe u Domu zdravlja Črnomerec, a od 1970. godine do umirovljenja u Zavodu za reumatske bolesti u Mihanovićevoj ulici (današnjoj Poliklinici za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"). Godine 1978. dodijeljen joj je naslov primarijus, a umirovljena je 1979. godine.

Kao vrstan internist i medicinski entuzijast, dr. Stiglmayer je pored opće interne medicine, morala uroniti u novu, užu struku reumatologije. Time je djelotvorno upotpunila kolegij djelatnika u spomenutom Zavodu, a sebi odmah našla područje užeg interesa: kao kardiolog usredoto-

čila se na oštećenja srca u reumatskim bolestima. Zdušno se posvetila toj problematici, o njoj je ona predavala na stručnim sastancima, a neke je projekte sustavno obrađivala i objavila. Također se, zajedno s kćeri Nedom koja je oftalmologinja, bavila oštećenjima vida u reumatskih bolesnika, osobito kao nuspojavom nekih lijekova. Posebno ću navesti dva rada: Stiglmayer M. Vlastita opažanja o promjenama na srcu kod bolesnika s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam*

1975;22(3):94-100.

Stiglmayer M, Stiglmayer-Šatović N, Peić M. Resochin i promjene na očima. *Reumatizam* 1977;24(6):206-209.

Stara i poznata uzrečica kako samo dobar čovjek može biti dobar liječnik, za kolegicu Stiglmayer vrijedila je u punoj mjeri. Voljela je svoj poziv, uvijek je nalazila vremena saslušati pacijente, a osim stručne medicinske pomoći uvijek bi im kazala toplu ri-

ječ ohrabrenja, znajući koliko je to važno za osobe s kroničnim bolestima. Krasili su je vedra narav, prirodni optimizam i široko zanimanje za umjetnost, osobito za glazbu, likovne kreacije i putopisnu književnost.

Iza kolegice Mire Stiglmayer ostala je stanovišta praznina; svi koji su je poznavali, a osobito koji su s njom surađivali, među koje sa zadovoljstvom ubrajam i sebe, zadržat će je u trajnoj i lijepoj uspomeni.

Theodor Dürrigl



XIIIth MEDITERRANEAN CONGRES OF RHEUMATOLOGY**Cavtat, 18th-21st November 2009****Topics**

RHEUMATOID ARTHRITIS
 SPONDYLOARTHROITIDES
 SCLERODERMA
 EDUCATION IN RHEUMATOLOGY
 VASCULITIS
 FMF & GENETIC MEDITERRANEAN DISEASES
 OSTEOARTHROITIS
 IMAGING IN RHEUMATOLOGY
 APS, INFLAMMATION AND CARDIOVASCULAR DISEASES
 SLE, SJÖGREN'S SYNDROME
 BACK PAIN, REHABILITATION, REGIONAL SYNDROMES
 PEDIATRIC RHEUMATOLOGY
 GOUT & CRYSTAL ARTHROPATHIES

Please send the abstracts in English language only in Word format (up to 350 words, font Times New Roman) before 31st July 2009 to the e-mail address:

g_ivanisevic@hotmail.com

Further info: www.mcr2009.com

11. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA
11th ANNUAL CONGRESS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

Cavtat, 21.-22. studenoga 2009.**Teme**

Sustavni eritemski lupus
 Slobodna priopćenja

Sažetak (koji sadrži naslov rada na hrvatskom i engleskom jeziku, ime i prezime autora, naziv i adresu ustanove, kratki opis problema-svrhe rada, materijal i metodu, bitne rezultate po mogućnosti brojčano izražene i osnovne zaključke, kao i 3-5 ključnih riječi) na CD-u u Word formatu (do 25 redaka s po 80 znakova u svakom, uključujući razmake, sa slovima veličine 12 točaka, font Times New Roman) i jedan računalni ispis, molimo poslati najkasnije do 1. rujna 2009. na adresu:

prim.dr. Goran Ivanišević

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

ili na e-mail: g_ivanisevic@hotmail.com

Kotizacija iznosi 500,00 kuna i uplaćuje se na račun u Zagrebačkoj banci d.d. Zagreb

Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb

kunski transakcijski račun br. 2360000-1101214818 s pozivom na broj 268-25,

ili devizni žiro račun SWIFT: ZABAHR2X, IBAN: HR7423600001101214818 s pozivom na broj 268-25 sa svrhom doznake Cavtat 2009. ili prilikom registracije u dane održavanja Kongresa.

Sudjelovanje na Kongresu buduće se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore!

U časopisu *Reumatizam* 2008;55(1):22-25. pogreškom je ponovno objavljen rad "Prijedlog primjene antagonista TNF- α u reumatoidnom artritisu" autorâ Božidara Ćurkovića, Đurđice Babić-Naglić, Jadranke Morović-Vergles, Branimira Anića i Simeona Grazia, koji je ranije objavljen u časopisu *Reumatizam* 2007;54(1):16-19. Ispričavamo se autorima i čitateljima.

U časopisu *Reumatizam* 2008;55(1):53-54. u članku "Prestanak rada Zavoda u Demetrovoj ulici u Zagrebu" autora Gorana Ivaniševića, uz sliku na 53. str. pogreškom je izostavljen tekst "M. Krstulović: "Demetrova ulica u Zagrebu". Iz privatne zbirke prim.mr.sc. Ksenije Berdnik-Gortan." Ispričavamo se vlasnici slike i čitateljima.