

# REUMATIZAM

Volumen 59

Broj 2

Godina 2012.



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 Ćurković, 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, Theodor Dürriegl, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

### Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

### Tisak

INTERPRINT ♦ Zagreb

### Naklada

500 primjeraka

## 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](mailto: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 prilogima 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, podcrtavanje 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, odvojeno 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 slika i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poleđini 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 prispeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim prilogima 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 59

Broj 2

Godina 2012.

## ČETRNAESTI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Šibenik, 25.-28. listopada 2012.

Organizator: *Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a*

Mjesto održavanja: *Hoteli Solaris, Šibenik*

### Organizacijski odbor

Predsjednica: *Đurđica Babić-Naglić*

Tajnik: *Goran Ivanišević*

Blagajnik: *Porin Perić*

Članovi: *Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio*

### Mjesni organizacijski odbor

Predsjednik: *Goran Ivanišević*

Član: *Nikolino Žura*

## SADRŽAJ

## CONTENTS

PROGRAM	5	PROGRAMME
PREDAVANJE U SPOMEN DRAGE ČOPA		DRAGO ČOP MEMORIAL LECTURE
<i>Jozo Jelčić</i>		<i>Jozo Jelčić</i>
Masno tkivo i kost	13	Fatty tissue and bone
UVODNA PREDAVANJA		INTRODUCTORY LECTURES
<i>Jadranka Morović-Vergles, Joško Mitrović</i>		<i>Jadranka Morović-Vergles, Joško Mitrović</i>
Patogeneza polimiozitisa i dermatomiozitisa	23	Pathogenesis of polymyositis and dermatomyositis
<i>Višnja Prus, Dražen Bedeković</i>		<i>Višnja Prus, Dražen Bedeković</i>
Laboratorijska dijagnostika polimiozitisa/dermatomiozitisa	27	Laboratory diagnostics of polymyositis/dermatomyositis
<i>Marija Žagar</i>		<i>Marija Žagar</i>
Elektromioneurografija u dijagnostici upalnih i neupalnih miopatija	31	Electromyoneurographic study in inflammatory and noninflammatory myopathies
<i>Leo Pažanin</i>		<i>Leo Pažanin</i>
Patologijska dijagnoza idiopatskih upalnih miopatija	35	Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies
<i>Miroslav Harjaček</i>		<i>Miroslav Harjaček</i>
Neinvazivna slikovna dijagnostika kroničnih upalnih bolesti mišića	39	Non-invasive imaging of chronic inflammatory myopathies
<i>Branimir Anić, Mislav Cerovec</i>		<i>Branimir Anić, Mislav Cerovec</i>
Polimiozitis/dermatomiozitis - klinička slika i terapija	44	Polymyositis/dermatomyositis - clinical picture and treatment

<i>Duška Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Daniela Marasović Krstulović</i> Polimiozitis, dermatomiozitis: sindromi preklapanja s autoimunim i malignim bolestima	51	<i>Duška Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Daniela Marasović Krstulović</i> Polymyositis, dematomyositis: overlap syndromes with connective tissue diseases and malignancies
<i>Srđan Novak</i> Anti-sintetaza sindrom	53	<i>Srđan Novak</i> Anti-synthetase syndrome
<i>Nada Čikeš, Marko Barešić</i> Rijetki miozitisi i miopatije	58	<i>Nada Čikeš, Marko Barešić</i> Rare myositides and myopathies
<i>Lana Tambić Bukovac, Marija Perica, Mandica Vidović, Lovro Lamot, Miroslav Harjaček</i> Juvenilni dermatomiozitis	63	<i>Lana Tambić Bukovac, Marija Perica, Mandica Vidović, Lovro Lamot, Miroslav Harjaček</i> Juvenile dermatomyositis
<i>Đurđica Babić-Naglić</i> Vježbe kod miozitisa - aktivna terapijska mjera?	73	<i>Đurđica Babić-Naglić</i> Exercises in patients with myositis - active treatment intervention?
<i>Ružica Čunović-Dubroja</i> Urični artritis - pogled u prošlost	77	<i>Ružica Čunović-Dubroja</i> Uric arthritis - a historical view
<i>Zoja Gnjidić</i> Epidemiologija i rizični čimbenici za urični artritis	82	<i>Zoja Gnjidić</i> Epidemiology and risk factors for gout
<i>Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus, Roberta Višević</i> Patofiziologija uričnog artritisa	89	<i>Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus, Roberta Višević</i> Pathophysiology of gout
<i>Tonko Vlak</i> Klinička slika i laboratorijska dijagnostika uričnog artritisa	93	<i>Tonko Vlak</i> Clinical features and laboratory diagnostics of uric arthritis
<i>Kristina Potočki, Đurđica Babić-Naglić, Maja Prutki, Dubravko Bajramović</i> Radiološko oslikavanje u kristaliničnim artritisa	97	<i>Kristina Potočki, Đurđica Babić-Naglić, Maja Prutki, Dubravko Bajramović</i> Radiologic imaging of crystalline arthritides
<i>Božidar Ćurković</i> Konvencionalno liječenje uričnog artritisa	105	<i>Božidar Ćurković</i> Conventional treatment of gout
<i>Simeon Grazio</i> Novi i nadolazeći lijekovi za urični artritis	110	<i>Simeon Grazio</i> New and emerging drugs for uric arthritis
<i>Marija Glasnović</i> Giht kao sustavna bolest: sistemske manifestacije i komorbiditeti u hiperuricemiji	119	<i>Marija Glasnović</i> Gout as a systemic disease: systemic manifestations and comorbidities of hyperuricaemia
<i>Tatjana Kehler</i> Pseudogiht	133	<i>Tatjana Kehler</i> Pseudo-gout
<i>Porin Perić, Nadica Laktašić Žerjavić</i> Muskuloskeletni ultrazvuk u reumatologiji - sadašnje stanje i potencijalna primjena u budućnosti	136	<i>Porin Perić, Nadica Laktašić Žerjavić</i> Musculoskeletal ultrasound in rheumatology - current status and future perspectives
<i>Nadica Laktašić Žerjavić, Porin Perić</i> Dijagnostički ultrazvuk u procjeni upalne aktivnosti u reumatoidnom artritisu	140	<i>Nadica Laktašić Žerjavić, Porin Perić</i> Role of diagnostic ultrasound in assessment of disease activity in rheumatoid arthritis
SAŽECI	145	ABSTRACTS
SAŽECI MEDICINSKIH SESTARA	190	NURSES' ABSTRACTS
SAŽECI UDRUGA BOLESNIKA	203	PATIENTS' ASSOCIATIONS' ABSTRACTS
SPONZORIRANA PRIOPĆENJA	207	SPONSORED COMMUNICATIONS
KAZALO AUTORA	213	INDEX OF AUTHORS



## ČETRNAESTI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Četvrtak, 25. listopada 2012. - Dvorana Kornati

- 14:00-18:00 **Prijava sudionika**  
 19:00-19:15 **Otvorenje 14. godišnjeg kongresa Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a**  
 19:15-20:00 **Predavanje u spomen Drage Čopa**  
 Jozo Jelčić  
 MASNO TKIVO I KOST  
 20:15 **Domjenak**

Petak, 26. listopada 2012. - Dvorana Kornati

- 08:00-12:00 **Prijava sudionika**  
 08:30-10:00 **Miozitis**  
 Moderator: Jadranka Morović-Vergles, Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš  
 08:30-08:45 Jadranka Morović-Vergles, Joško Mitrović  
 PATOGENEZA POLIMIOZITISA I DERMATOMIOZITISA  
 08:45-09:00 Višnja Prus, Dražen Bedeković  
 LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA POLIMIOZITISA/DERMATOMIOZITISA  
 09:00-09:15 Marija Žagar  
 ELEKTROMIONEUROGRAFIJA U DIJAGNOSTICI UPALNIH I NEUPALNIH MIOPATIJA  
 09:15-09:30 Leo Pažanin  
 PATOLOGIJSKA DIJAGNOZA IDIOPATSKIH UPALNIH MIOPATIJA  
 09:30-09:40 Miroslav Harjaček  
 NEINVAZIVNA SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI MIŠIĆA  
 09:40-09:55 Branimir Anić, Mislav Cerovec  
 POLIMIOZITIS/DERMATOMIOZITIS - KLINIČKA SLIKA I TERAPIJA  
 10:00-10:30 **Stanka**  
 10:30-12:30 **Miozitis**  
 Moderator: Jadranka Morović-Vergles, Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš  
 10:30-10:45 Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Daniela Marasović Krstulović  
 POLIMIOZITIS, DERMATOMIOZITIS:  
 SINDROMI PREKLAPANJA S AUTOIMUNIM I MALIGNIM BOLESTIMA  
 10:45-11:00 Srđan Novak  
 ANTI-SINTETAZA SINDROM  
 11:00-11:10 Nada Čikeš, Marko Barešić  
 RIJETKI MIOZITISI I MIOPATIJE  
 11:10-11:25 Lana Tambić Bukovac, Marija Perica,  
 Mandica Vidović, Lovro Lamot, Miroslav Harjaček  
 JUVENILNI DERMATOMIOZITIS  
 11:25-11:35 Đurđica Babić-Naglić  
 VJEŽBE KOD MIOZITISA - AKTIVNA TERAPIJSKA MJERA?  
 11:35-12:30 **Izabrani sažeci - kratka usmena priopćenja (do 5 minuta s raspravom)**  
 Moderator: Jadranka Morović-Vergles, Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš  
 Melanie Ivana Čulo, Ana Gudelj Gračanin, Joško Mitrović,  
 Silva Pukšić, Anamarija Sutić, Jadranka Morović-Vergles  
 AKUTNO BUBREŽNO ZATAJENJE KOD BOLESNICE S NASLJEDNOM MIOPATIJOM

Goran Šukara, Ivan Padjen, Dubravka Bosnić, Mislav Cerovec, Marija Bakula, Mirna Sentić, Marko Barešić, Miroslav Mayer, Nada Čikeš, Branimir Anić  
KALCINOZA U DVIJE ODRASLE BOLESNICE S DERMATOMIOZITISOM

Joško Mitrović, Silva Pukšić, Melanie Ivana Čulo, Ana Gudelj Gračanin, Anamarija Sutić, Jadranka Morović-Vergles  
USPJEŠNO LIJEČENJE FOKALNOG MIOZITISA POTKOLJENICE  
PRIMJENOM TOKSINA BOTULINA A - PRIKAZ BOLESNIKA

Daniela Marasović Krstulović, Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković  
ROSUVASTATINOM POTAKNUT AKUTNI UPALNI POREMEĆAJ  
S MIOZITISOM I HEPATITISOM

Iva Žagar, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Kristina Kovač Durmiš, Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić  
POVEZANOST POLIMIOZITISA I REUMATOIDNOG ARTRITISA - PRIKAZ BOLESNIKA

12:40-13:00 Sponzorirano predavanje

**Aktis Pharma**

Nadica Laktašić Žerjavić  
NADOKNADA KALCIJA I VITAMINA D ZA ZDRAVE KOSTI

13:00-15:00 **Ručak i odmor**

15:00-16:45 **Mlada reumatologija - usmena priopćenja (do 10 minuta s raspravom)**

Moderatori: Miroslav Mayer, Iva Žagar, Joško Mitrović

Dubravka Bobek, Danka Grčević, Nataša Kovačić, Anita Lukić, Ivan Malčić, Ivan Krešimir Lukić, Marija Jelušić  
VISOKA RAZINA ALARMINA HMGB-1 UZ NISKU RAZINU  
NJEGOVA TOPLJIVA RECEPTORA sRAGE  
U JUVENILNOM SISTEMNOM ERITEMSKOM LUPUSU

Ivan Padjen, Marko Barešić, Marija Bakula, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Miroslav Mayer, Mislav Cerovec, Goran Šukara, Nada Čikeš, Branimir Anić  
POVIŠENA VRIJEDNOST KREATIN KINAZE U REUMATOLOŠKOJ PRAKSI

Marija Bakula, Dubravka Bosnić, Marko Barešić, Mirna Sentić, Miroslav Mayer, Mislav Cerovec, Goran Šukara, Ivan Padjen, Nada Čikeš, Branimir Anić  
SINDROM EOZINOFILIJA-MIALGIJA INDUCIRAN POVEĆANIM  
UNOSOM L-TRIPTOFANA - PRIKAZ BOLESNICE

Silva Pukšić, Ljubica Matijević-Mašić, Joško Mitrović, Ana Gudelj Gračanin, Melanie Ivana Čulo, Anamarija Sutić, Jadranka Morović-Vergles  
ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI I PRAĆENJU DERMATOMIOZITISA  
- PRIKAZ BOLESNICE

Frane Grubišić, Matej Mustapić, Dinko Kolarić, Simeon Grazio  
PRIKAZ BOLESNICE S JEDNOSTRANIM SEPTIČKIM SAKROILEITISOM

Frane Grubišić, Ivan Sunara, Adelmo Šegota, Simeon Grazio  
PRIDRŽAVAMO LI SE ASAS KRITERIJA  
ZA AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS PRILIKOM DIJAGNOSTICIRANJA?

Ana Gudelj Gračanin, Melanie Ivana Čulo, Silva Pukšić, Joško Mitrović, Anamarija Sutić, Jadranka Morović-Vergles  
PRIKAZ BOLESNICE S GIGANTOCELULARNIM VASKULITISOM  
I DIJAGNOSTIČKE DVOJBE

Anamarija Sutić, Melanie Ivana Čulo, Ana Gudelj Gračanin, Joško Mitrović, Silva Pukšić, Jadranka Morović-Vergles  
RAYNAUDOVO FENOMEN KAO PRVI ZNAK MALIGNIJE BOLESTI  
- PRIKAZ BOLESNICE

16:45-17:00 **Stanka**



- 17:00-18:30 **Slobodne teme - kratka usmena priopćenja** (do 5 minuta s raspravom)  
 Moderator: Daniela Marasović Krstulović, Zoja Gnjidić, Tonko Vlák  
 Simeon Grazio, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Branimir Anić,  
 Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Dušanka Martinović Kaliterna,  
 Marija Glasnović, Marino Hanih, Sonja Milanović  
**USPJEŠNOST EDUKATIVNIH RADIONICA "BAMBOO" PROJEKTA**  
 Branimir Anić, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Miroslav Mayer,  
 Marko Barešić, Mislav Cerovec, Goran Šukara, Marija Bakula, Ivan Padjen,  
 Ljiljana Smiljanić-Tomičević, Dominik Kralj, Sandra Doko, Nada Ćikeš  
**BIOLOŠKA TERAPIJA UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI - 6-GODIŠNJE ISKUSTVO**  
 Edin Jusufović, Suada Mulić Bačić, Drago Antić, Mario Križić, Alma Hajdarović  
**PLUĆNA FIBROZA U REUMATOIDNOM ARTRITISU - PRIKAZ SLUČAJA**  
 Gordana Krnjević-Pezić, Goran Maričić, Ivan Alajbeg,  
 Aida Pašić, Božidar Ćurković, Romana Ćeović, Krešimir Kostović  
**NAFTALAN ULJE U LIJEČENJU PSORIJAZE I PSORIJATIČNOG ARTRITISA**  
 Dijana Perković, Ivana Gudelj Prodan,  
 Danijela Marasović Krstulović, Dušanka Martinović Kaliterna  
**HEMOLITIČKO-UREMIJSKI SINDROM**  
**U BOLESNICE SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**  
 - PRIKAZ BOLESNIKA  
 Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić  
**CHURG-STRAUSSOV SINDROM POVEZAN S TERAPIJOM MONTELUKASTOM**  
 - PRIKAZ BOLESNIKA  
 Vesna Budišin  
**ARTRITIS KOD CELIJAKIJE - PRIKAZ BOLESNIKA**  
 Vesna Budišin, Ognjen Ćulić, Dragica Vrabec-Matković  
**KOENZIM Q10 U LIJEČENJU FIBROMIJALGIJE - PRIKAZ BOLESNIKA**  
 Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Popović, Ivan Bojanić,  
 Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Tatjana Nikolić, Porin Perić  
**POSTOJI LI POVEZANOST TUBERKULOZE**  
**S POJAVNOŠĆU KARCINOMA GRLIĆA MATERNICE**  
 - PRIKAZ BOLESNICE S TUBERKULOZNIH MONOARTRITISOM KOLJENA
- 18:30-19:30 Simpozij MSD  
**Naša prva godina**  
 19:30 **Slobodna večer**

**Subota, 27. listopada 2012. - Dvorana Kornati**

- 08:00-10:00 **Prijava sudionika**  
 09:00-10:20 **Kristalinični artritis**  
 Moderator: Simeon Grazio, Srđan Novak, Marija Glasnović  
 09:00-09:10 Ružica Ćunović-Dubroja  
**URIČNI ARTRITIS - POGLED U PROŠLOST**  
 09:10-09:30 Zoja Gnjidić  
**EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ĆIMBENICI ZA URIČNI ARTRITIS**  
 09:30-09:50 Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus, Roberta Višević  
**PATOFIZIOLOGIJA URIČNOG ARTRITISA**  
 09:50-10:10 Tonko Vlák  
**KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA URIČNOG ARTRITISA**  
 10:10-10:20 Kristina Potočki, Đurđica Babić-Naglić, Maja Prutki, Dubravko Bajramović  
**RADIOLOŠKO OSLIKAVANJE U KRISTALINIČNIM ARTRITISIMA**  
 10:20-10:40 **Stanka**

- 10:40-12:00 **Kristalinični artritis**  
Moderatori: Simeon Grazio, Srđan Novak, Marija Glasnović
- 10:40-11:00 Božidar Ćurković  
KONVENCIONALNO LIJEČENJE URIČNOG ARTRITISA
- 11:00-11:20 Simeon Grazio  
NOVI I NADOLAZEĆI LIJEKOVI ZA URIČNI ARTRITIS
- 11:20-11:40 Marija Glasnović  
GIHT KAO SUSTAVNA BOLEST:  
SISTEMSKE MANIFESTACIJE I KOMORBIDITETI U HIPERURICEMIJU
- 11:40-12:00 Tatjana Kehler  
PSEUDOGIHT
- 12:00-12:20 **Izabrani sažeci - kratka usmena priopćenja** (do 5 minuta s raspravom)  
Moderatori: Simeon Grazio, Srđan Novak, Marija Glasnović  
Davorin Šakić, Vjekoslava Amerl Šakić, Olga Badovinac,  
Vesna Potočki Rukavina, Goran Prodanović  
PREVALENCIJA URIČNOG ARTRITISA  
U FIZIJATRIJSKIM I AMBULANTAMA OBITELJSKE MEDICINE  
Šekib Sokolović  
HIPERURIKEMIJA: KARDIOVASKULARNI RIZIKO FAKTOR  
Nadica Laktašić-Žerjavić, Đurđica Babić-Naglić,  
Božidar Ćurković, Kristina Potočki, Porin Perić,  
Iva Žagar, Kristina Kovač Durmiš, Maja Prutki  
ULTRAZVUČNI PRIKAZ DEPOZITA KRISTALA URATA I KALCIJEVOG PIROFOSFATA  
U BOLESNICE S NORMOURICEMIJOM I ANAMNEZOM ATAKE  
AKUTNOG KRISTALNOG ARTRITISA STOPALA TE OSTEOARTRITISA KOLJENA
- 12:20-13:50 **Simpozij Roche**  
Moderator: Đurđica Babić-Naglić  
Đurđica Babić-Naglić, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Branimir Anić  
LIJEČENJE BIOLOŠKOM MONOTERAPIJOM  
- ŠTO TO ZNAČI ZA LIJEČNIKA I BOLESNIKA?  
Dušanka Martinović Kaliterna  
VIŠEGODIŠNJA UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE RITUXIMABA
- 13:50-15:00 **Ručak i odmor**
- 15:00-17:00 **Za licencirane reumatologe u Hrvatskoj** (Dvorana Krapanj)  
Tomislav Barišić  
DEMONSTRACIJA REGISTRA ZA REUMATSKE BOLESTI
- 15:00-17:00 **Ultrazvučni tečaj** (Dvorana Žirje)  
Moderatori: Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić, Tatjana Kehler  
Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić  
MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK U REUMATOLOGIJI  
- SADAŠNJE STANJE I POTENCIJALNA PRIMJENA U BUDUĆNOSTI  
Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić  
DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK U PROCJENI  
UPALNE AKTIVNOSTI U REUMATOIDNOM ARTRITISU
- 17:00-17:15 **Stanka**
- 17:15-18:30 **Slobodne teme - kratka usmena priopćenja** (do 5 minuta s raspravom)  
Moderatori: Branimir Anić, Dušanka Martinović Kaliterna, Marino Hanih  
Branimir Anić, Jadranka Morović Vergles, Dušanka Martinović Kaliterna,  
Srđan Novak, Tatjana Kehler, Sonja Milanović, Marino Hanih, Simeon Grazio  
PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISIMA  
- ANKETA REUMATOLOGA IZ HRVATSKE



Ladislav Krapac

DISIMULACIJA REUMATSKIH TEGOBA - JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM?

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić

KVANTITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U PEDESET BOLESNICA S PSORIJATIČNIM MONOARTRITISOM

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić

KVANTITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U ČETRDESETORICE BOLESNIKA S REAKTIVNIM SPONDILOARTRITISOM (REITEROV SINDROM)

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić

KVANTITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U ČETRDESET BOLESNIKA S PRIMARNOM HIPERTROFIČKOM OSTEOARTROPAZIOM

Ladislav Krapac, Amir Dubravić

EVALUACIJSKI PARAMETRI FUNKCIONALNOG POTENCIJALA ŠAKE TEMELJENI NA DINAMIČKIM ELEKTRODINAMOMETRIJSKIM MJERENJIMA (EDM) NOVIM DYNAMIS SISTEMOM

Sonja Muraja, Branko Markulinčić

PRIKAZ ULTRAZVUČNIH NALAZA I UČINKOVITOSTI FIZIKALNE TERAPIJE U BOLESNIKA S UGANUĆEM GLEŽNJA

Tomislav Badel, Ladislav Krapac, Ivana Savić Pavićin,

Dijana Zadravec, Davorka Rosić, Sandra Kocijan Lovko, Josipa Kern

FIZIKALNO LIJEČENJE I KORIŠTENJE KETOPROFEN GELA

ZA POREMEĆAJ TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA

POTVRĐENOG MAGNETSKOM REZONANCIJOM

Vesna Potočki Rukavina, Davorin Šakić, Vjekoslava Amerl Šakić

ODNOS PREPORUČENIH PREMA PROPISANIM

LIJEKOVIMA PROTIV OSTEOPOROZE

Ivica Fotez, Marijana Živko, Božica Žitković, Marija Felendeš

DENZITOMETRIJSKI NALAZI BOLESNIKA

NA KRONIČNOJ DIJALIZI U OPĆOJ BOLNICI VIROVITICA

Ganimete Minci-Bejtullahu, Sylejman Rexhepi,

Violete Lokaj-Berisha, Besa Gacaferri-Lumezi,

Vjollca Sahatçiu-Meka, Mjellma Rexhepi, Blerta Rexhepi, Argjend Tafaj

MINERALNA GUSTOĆA KOSTIJU I NISKA RAZINA ESTROGENA

U MENOPAUZALNIH I POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

Nadica Laktašić-Žerjavić, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Mirko Koršić,

Željka Crnčević-Orlić, Zdenko Kovač, Porin Perić, Iva Žagar, Kristina Kovač Durmiš

TJELESNA SPOSOBNOST I POVEZANOST SA STATUSOM VITAMINA D

U HRVATSKIH ŽENA U POSTMENOPAUZI

Lana Tambić Bukovac, Mandica Vidović,

Marija Perica, Lovro Lamot, Miroslav Harjaček

BIOLOŠKA TERAPIJA U DJECE S JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM

18:45-19:15 Simpozij Servier

**Novosti s područja osteoartritisa**

Božidar Ćurković

EPIDEMIOLOGIJA, PATOFIZIOLOGIJA I LIJEČENJE OSTEOARTRITISA

Simeon Grazio

UČINAK STRONCIJEVOG RANELATA U LIJEČENJU OSTEOARTRITISA KOLJENA

20:00-24:00 **Svečana večera u hotelu**

**Nedjelja, 28. listopada 2012.**

10:00-14:00 **Fakultativni stručni izlet** (Atlantis travel)

HRVATSKA UDRUGA MEDICINSKIH SESTARA  
Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji

## 23. EDUKACIJSKI TEČAJ

Teme: urični artritis, miozitis, slobodne teme

Petak, 26. listopada 2012. - Dvorana Prvić

- 08:00-13:00 **Prijava sudionika**
- 09:15-09:45 Branimir Anić  
POLIMIOZITIS I DERMATOMIOZITIS
- 09:45-10:00 Vesna Barbarić, Ivana Papić  
ZDRAVSTVENA NJEGA BOLESNIKA OBOLJELIH OD DERMATOMIOZITISA
- 10:00-10:15 Slavica Ohnjec, Vlasta Bastaić  
ZDRAVSTVENA NJEGA BOLESNIKA S TEŠKIM OBLIKOM  
JUVENILNOG DERMATOMIOZITISA S VASKULOPATIJOM
- 10:15-10:30 Brankica Rimac  
ZADACI MEDICINSKE SESTRE U REUMATOLOGIJI
- 10:30-11:00 **Stanka za okrjepu**
- 11:00-11:30 Nevenka Rihtarić, Iva Lončarić  
URIČNI ARTRITIS - GIHT
- 11:30-11:45 Mateja Znika  
SPECIFIČNOST FIZIOTERAPIJSKOG PROCESA  
U OBOLJELIH OD URIČNOG ARTRITISA
- 11:45-12:00 Vesna Jedvaj  
KVALITETA ZDRAVSTVENE NJEGE / ALATI ZA PROCJENU  
SAMOSTALNOSTI U BOLESNIKA  
OBOLJELIH OD KRISTALINIČNIH ARTRITISA
- 12:00-12:30 Iva Perčin  
SESTRINSKA PODRŠKA REUMATSKOM BOLESNIKU
- 12:30-13:00 Iva Lončarić  
VAŽNOST PROCJENE PSIHOLOŠKOG STANJA  
BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM
- 13:00-13:30 Verica Oreščanin, Jagoda Jandrlić, Danica Hudin  
SPECIFIČNE PREPORUKE I TIMSKI PRISTUP  
U LIJEČENJU BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM
- 13:30-14:00 **Rasprava i zaključci**
- 14:00-15:30 **Ručak i odmor**
- 15:30-15:45 Marijana Križić-Erceg, Marija Živković  
ISPITIVANJE PREOSJETLJIVOSTI NA LIJEKOVE
- 15:45-16:00 Marica Čargonja, Renata Tomić  
REUMATOIDNI ARTRITIS U STARIJOJ DOBI
- 16:00-16:45 Mirjana Kozina, Danica Hudin, Marica Miščančuk  
"KOMUNICIRAJMO ASERTIVNO" - RADIONICA
- 16:45-17:15 **Rasprava i zaključci**

Subota, 27. listopada 2012. - Dvorana Prvić

- 09:00-09:30 Kristina Kovač Durmiš  
URIČNI ARTRITIS



- 09:30-09:45 Marica Petričević, Marija Vešliga  
PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U REUMATOIDNOM ARTRITISU
- 09:45-10:00 Jadranka Brozd  
BOL U SISTEMSKOJ SKLERODERMIJI
- 10:00-10:30 Nikolino Žura, Lukrecija Jakuš, Kristina Curiš, Andreja Matijević  
EVALUACIJA UČINKA RESPIRATORNE FIZIOTERAPIJE  
NA MOBILNOST U ANKILOZANTNOM SPONDILITISU
- 10:30-11:00 Ljerka Pavković, Saša Majić, Darko Roban  
UTJECAJ INDIKATORA KVALITETE NA ZDRAVSTVENU NJEGU  
U SPECIJALNOJ BOLNICI LIPIK
- 11:00-11:30 **Stanka za okrjepu**
- 11:30-12:00 Ljerka Pavković, Taša Lacković, Jasna Mesarić  
SKRB ZA BOLESNIKE S DEKUBITUSOM  
KAO PRIMJER SURADNJE LIJEČNIKA I MEDICINSKE SESTRE
- 12:00-12:30 Danica Hudin, Suzana Ribarić, Verica Oreščanin  
KOMPETENCIJE REUMATOLOŠKE MEDICINSKE SESTRE
- 12:30-12:45 Brankica Rimac  
MOTIVACIJSKI TRENING
- 12:45-13:00 **Zaključci**
- 13:00-14:00 **Ručak**
- 14:00-15:00 **Skupština**
- 20:00-24:00 **Svečana večera**

## SASTANAK PREDSTAVNIKA UDRUGA BOLESNIKA

Petak, 26. listopada 2012. - Dvorana Žirje

- 16:00-16:30 Danijel Buljan  
PSIHOLOŠKO-PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI KRONIČNE BOLI
- 16:30-17:00 Frane Grubišić  
KVALITETA ŽIVOTA I KRONIČNA KOŠTANO-MIŠIĆNA BOL
- 17:00-17:15 **Stanka**
- 17:15-17:25 Jadranka Delija, Nino Ondini, Đurđica Marinac  
VAŽNOST UDRUGA U PRIHVAĆANJU BOLESTI:  
ZAJEDNIČKO DRUŽENJE I SMIJEH NAJBOLJI SU PUT ZA UBLAŽAVANJE BOLI
- 17:25-17:35 Nenad Horvat  
KRONIČNA BOL I KOGNITIVNO-BIHEVIORALNE TEHNIKE - VLASTITO ISKUSTVO
- 17:35-17:45 Antun Jović  
PSIHOLOŠKI ASPEKTI KRONIČNE BOLI - POGLED BOLESNIKA
- 17:45-18:00 **Stanka**
- 18:00-19:00 Maja Crnković, Vlatka Križan  
"KOGNITIVNO-BIHEVIORALNE TEHNIKE I KRONIČNA BOL" - RADIONICA



Zavod za endokrinologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## MASNO TKIVO I KOST FATTY TISSUE AND BONE

Jozo Jelčić

### Sažetak

Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Ona je, uz genetsku predispoziciju, glavni čimbenik rizika za osteoartritis, a utječe i na reumatoidni artritis. Masno tkivo na zglobove u artritisu djeluje biomehaničkim i humoralnim mehanizmom. Humoralni mehanizam je kompleksan, a uloga adipokina u patogenezi artritisa još uvijek nije potpuno jasna. Pretpostavlja se da nijedan adipokin samostalno nije dovoljan da uzrokuje oštećenje zgloba, nego tek poremećaj odnosa leptina i drugih adipokina uzrokuje upalno-destruktivne

processe. Nije jasno radi li se o primarnoj ili sekundarnoj uključenosti adipokina u procese upale u zglobu i koliki je utjecaj adipokina iz visceralnog masnog tkiva, a koliki lokalno sintetiziranih adipokina iz različitih struktura zgloba. Adipokini dominantno djeluju proupalno i oštećujuće na hrskavicu, mada mogu imati i protektivno djelovanje. Bolje poznavanje uloge adipokina u patogenezi artritisa ne samo da omogućuje bolje poznavanje patofizioloških procesa u osteoartritisu i reumatoidnom artritisu, nego otvara mogućnosti za razvoj novih lijekova.

### Ključne riječi

debljina, masno tkivo, adipokini, osteoartritis, reumatoidni artritis

### Summary

Obesity is one of leading public health issues. Along with genetic predisposition it is the main risk factor for osteoarthritis and it also has an influence on rheumatoid arthritis. Fatty tissue acts on arthritic joints through a biomechanical and humoral mechanisms. The humoral mechanism is complex and the role of adipokines in the pathogenesis of arthritis is still not entirely clear. It is assumed that no adipokine can cause joint damage on its own, but only a dysfunction in a relationship between leptine and other adipokines can cause inflammatory-destructive processes. It remains unclear

whether the involvement of adipokines is primary or secondary in the process of joint inflammation. The relative influence of visceral fatty tissue adipokines as compared to that of locally synthesised adipokines from various joint structures is unclear. Adipokines have a predominantly pro-inflammatory action and destroy the cartilage, although they can also have a protective action. A better knowledge of the role adipokines play not only allows for a better knowledge of pathophysiological processes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, but it also opens possibilities for development of new therapies.

### Keywords

obesity, fatty tissue, adipokines, osteoarthritis, rheumatoid arthritis

### Uvod

Već 20-ak godina je poznato da masno tkivo predstavlja vrlo aktivnu endokrinu žlijezdu koja izlučuje brojne proteine koji imaju autokirno, parakirno i endokrino djelovanje (1). Među njima su citokini, hemokini i hormoni (adipokini), koji sudjeluju u različitim fiziološkim procesima: regulaciji prometa energije i tjelesne težine, uzimanja hrane, reprodukciji, metabolizmu ugljikohidrata, masnoća i kosti, upali, zgrušavanju krvi i drugim. Masno tkivo izlučuje adipokine: leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, vaspin, chemerin, apelin, omentin. Uz to ono izlu-

čuje i različite citokine koji imaju proupalno djelovanje, kao što su IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Izlučuju ih ne samo masne stanice, nego i druge stanice uključene u strukturu masnog tkiva (fibroblasti, makrofagi, endotelne stanice i dr.). Sekretorno je posebno aktivno visceralno masno tkivo, odnosno bijelo masno tkivo u životinja (eng. *white adipose tissue - WAT*), koje je povezano s razvojem brojnih komplikacija u abdominalnom tipu debljine. Na masnim stanicama se nalaze receptori za gotovo sve hormone, autonomni živčani sustav i brojne citokine, preko kojih oni

utječu na funkciju adipocita. Na taj način masno tkivo je uklopljeno u endokrini sustav kao jedna od žlijezda s unutrašnjim lučenjem, a pod utjecajem je endokrinog, imunološkog i autonomnog živčanog sustava. U debljini dolazi do promjena koncentracije adipokina u serumu, ali i do promjena jačine njihovog djelovanja. U serumu raste koncentracija svih adipokina osim adiponektina, čija razina pada. Iako razina leptina u serumu raste, njegov učinak slabi zbog razvoja leptinske rezistencije.

Debljina povećava rizik osteoartritisa, a povezana je i s reumatoidnim artilisom. Masno tkivo na zglobove u osteoartritisu djeluje biomehaničkim i humoralnim mehanizmom. Humoralni mehanizam predstavlja osnovni mehanizam kojim masno tkivo u debljini utječe na razvoj osteoartritisa zglobova šaka, jer na njih sama tjelesna težina ne može djelovati biomehaničkim mehanizmom.

Adipokini u posljednje vrijeme privlače pažnju zbog toga što povezuju debljinu, upalu i artritis. Na hrskavicu zgloba mogu djelovati i destruktivno i protektivno, a ukupan učinak u debljini i artilisu još nije moguće sa sigurnošću definirati, mada izgleda da je dominantan upalno-destruktivni učinak. Njih ne izlučuju samo adipociti iz visceralnog masnog tkiva; i stanice koje se nalaze u strukturama zgloba, kao što su adipociti u infrapatelarnom masnom jastučiću, hondociti u hrskavici, sinovijalni fibroblasti i subhondralni osteoblasti imaju sposobnost sinteze i izlučivanja adipokina i upalnih citokina. Između adipokina i upalnih citokina postoji jasna povezanost: adi-

pokini mogu lokalno stimulirati izlučivanje citokina, a s druge strane citokini, čija je razina u upali lokalno i u serumu povišena, mogu stimulirati adipocite na izlučivanje adipokina. Iako se razine adipokina u serumu mijenjaju ovisno o masnoj masi, odnosno BMI, ustanovljena je povezanost serumske razine nekih adipokina s jačinom osteoartritisa (OA) i reumatoidnog artilisa (RA) i neovisno o indeksu tjelesne mase. Međutim, zbog kompleksnog djelovanja adipokina nije jasno jesu li oni uključeni primarno ili sekundarno u patogenezu artilisa i je li njihov učinak dominantno destruktivan ili protektivian. Rezultati studija su kontradiktorni i još uvijek nedovoljni za sigurnu procjenu, ali dominira stav da u artilisu imaju dominantno destruktivan utjecaj na zglobnu hrskavicu. Danas je sve jasnije da su adipokini uključeni u patofiziološke procese u artilisu, dijelom preko disfunkcionalnog masnog tkiva u debljini, a dijelom neovisno o debljini i perifernom masnom tkivu. Poznavanje njihovog djelovanja na zglobne strukture u artilisu omogućuje bolje razumijevanje samog patološkog procesa u toj bolesti, ali također i razumijevanje povezanosti debljine i osteoartritisa, dva velika medicinska i javnozdravstvena problema današnjeg svijeta.

Adipokini mogu poslužiti kao veza između neuroendokrinog i imunološkog sustava, između vanjskih čimbenika koji uzrokuju debljinu (prehrane i stila života) i molekularnih događaja koji vode u komplikacije debljine, kao što su metabolički sindrom, maligne, upalne i autoimune bolesti (2,3).

### Homeostaza hrskavice u zdravih osoba i u reumatskim bolestima

Zglobna hrskavica u odraslih osoba je avaskularno tkivo sačinjeno od samo jedne vrste stanica, hondrocita i hrskavičnog matriksa. Hrkavični matriks sačinjavaju brojne molekule, od kojih su najvažnije: različite vrste kolagena (dominantno tip II, a u manjoj mjeri još i tip VI, IX, XI i XXVII), nekolageni proteini i proteoglikani (4). Zglobna hrskavica je sačinjena od 4 sloja, površnog kojeg čine tanke tangencijalno raspoređene niti kolagena, dubljeg sloja s radijalno raspoređenim debljim nitima kolagena, još dubljeg sloja s radijalno raspoređenim i najdebljim nitima kolagena i najdubljeg sloja u kojem je kalcificirana hrskavica. Ispod njega se nalazi subhondralni dio kosti. Hondrociti su najbrojniji u površnim slojevima hrskavice, a prema dubljim slojevima se njihov broj prorjeđuje. S druge strane, volumen i udio proteoglikana prema dubljim slojevima hrskavice raste. Hrkavica predstavlja tkivo koje je aktivno i reagira na podražaje iz vana. Iako su hondrociti stanice koje se ne dijele, oni imaju funkciju u održavanju homeostaze hrskavice. To čine pomoću spore pregradnje matriksa, odnosno spore zamjene proteina matriksa. Taj proces još nije potpuno razjašnjen. Početni stimulus za aktivaciju gena i stimulaciju sinteze proteina vjerojatno je povezan s ozljedom. S obzirom da je hrskavica avaskularna u prehrani hondrocita sudjeluju aktiv-

ni membranski transportni sustavi, te GLUT3 i GLUT8 konstitutivni transportni proteini glukoze (5,6). Hondrociti sintetiziraju i izlučuju različite proteolitičke enzime koji su uključeni u sintezu, remodeliranje i obnovu vezivnog tkiva. Među proteinima koji razgrađuju hrskavične kolagene i proteoglikane najznačajniji su metaloproteinaze matriksa (MMP) i agrekanaze. Hondrociti mogu izlučivati brojne medijatore upale, kao što su IL1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  koji djeluju destruktivno na hrskavicu. Oni ne samo da izlučuju ove citokine upale, nego mogu i reagirati na njih povećavajući sintezu proteinaza, prostaglandina i dušičnog monoksida (NO) koji također djeluju destruktivno na hrskavicu. Hondrociti izlučuju i protektivne, anaboličke proteina kao što su IGF-1 i TGF- $\alpha$ .

U artilisu se homeostaza hrskavice narušava: gubitak kolagena i proteoglikana je veći od stvaranja novih molekula. U ozljedi se trgaju niti kolagena, a kako se ne uspijevaju adekvatno obnoviti ostaje trajno narušena struktura hrskavičnog matriksa. U tim procesima sudjeluju različite strukture zgloba: sinovija, hrskavica i kost. Patološki procesi u OA i RA se razlikuju, kako po osnovnom patofiziološkom mehanizmu, tako i po primarnom mjestu događanja patološkog procesa. Utjecaj adipokina na patogenezu OA i RA pokazuje neke sličnosti ali i specifičnosti.

## Debljina i osteoartritis

Utvrđena je jasna povezanost debljine i OA (7,8). Debljina je, uz genetske čimbenike, osnovni čimbenik rizika za razvoj OA. Utvrđen je 9-13% porast rizika OA sa svakim kilogramom porasta tjelesne težine (9). Smanjenje tjelesne težine korelira s usporjenjem progresije OA (10). Mehanizmi kojima debljina povezuje debljinu i osteoartritis su biomehanički i humoralni. Humoralni mehanizmi još predstavljaju enigmu, mada se o njima sve više zna. Njihovo postojanje i važnost jasno se uočavaju kroz povezanost debljine i osteoartritisa šaka, u kojima izostaje biomehanički stimulus za nastanak OA (9). Djelovanje adipokina je složeno i međusobno povezano. Pretpostavlja se da nijedan adipokin izolirano ne uzrokuje oštećenje hrskavice, nego da dizbalans između leptina i drugih adipokina, kao što je adiponektin, potiče destruktivne upalne procese zgloba (11).

### Leptin i OA

Leptin je produkt gena za debljinu (ob gen), koji je otkriven kloniranjem mutiranog gena u debelih miševa (12). Leptin primarno izlučuju adipociti, prvenstveno iz visceralnog masnog tkiva, i njegova koncentracija u krvi korelira s masnom masom, a poslije mršavljenja njegova razina u serumu se snižava. Osim adipocita leptin mogu sintetizirati i izlučivati osteoblasti, mezenhimalne matične stanice i stanice različitih tkiva: želuca, hipofize, poprečno-prugastih mišića i koštane srži (13,14). Njegova osnovna funkcija je u regulaciji unosa hrane i potrošnje energije, preko leptinskih receptora u hipotalamusu. On uzrokuje smanjenje uzimanja hrane. U debljini se javlja leptinska rezistencija, zbog čega se ne smanjuje uzimanje hrane, unatoč povišenoj razini leptina u serumu.

Leptin ima brojne učinke. On djeluje na koštani metabolizam, metabolizam hrskavice i imunološki sustav. Djelovanje na hrskavicu i kost je kompleksno. Na hrskavicu može djelovati razgrađujuće, preko stimulacije upalnih citokina i razgradnih enzima, ali i anabolično, protektivno. Izgleda da je dominantan destruktivan učinak u OA. Na kost može djelovati direktno i indirektno, centralnim mehanizmom. Različito djeluje na trabekularnu i kompaktnu kost. Rezultati *in vivo* i *in vitro* studija, te studija na ljudima i životnjama se razlikuju, pa je ukupan učinak na kost u različitim patološkim stanjima teško predvidiv.

Db/db miševi koji nemaju leptinskih receptora i ob/ob miševi koji nemaju leptina su imunodeficitarni, što upućuje na važnu ulogu leptina u funkciji imunološkog sustava (15). Do sada su ustanovljeni brojni direktni učinci leptina na imunološki sustav. Leptin promovira fagocitnu funkciju i sintezu pro-inflamatornih citokina, kemotaksiju neutrofila, proliferaciju i aktivaciju NK stanica, inducira aktivaciju T-limfocita (16-21). Leptin s jedne strane djeluje kao proinflamatorni citokin kojeg proizvode upalne stanice, a s druge strane drugi upalni stimulusi kao što su IL-1, IL-6 i lipopolisaharid, stimuliraju njegovu sintezu (22,23).

U ob/ob i db/db miševa, koji su skloni ekstremnoj debljini, ali su imunodeficitarni, nije ustanovljena češća incidencija OA koljena (24). Ustanovljeno je samo smanjenje debljine subhondralne kosti i povećanje relativnog volumena trabekularne kosti u tibijalnim epifizama. Ekstremna debljina uzrokovana izostankom leptinskog signaliziranja inducirala je promjene morfologije subhondralne kosti, ali bez porasta incidencije OA. Sistemski upalni citokini su ostali nepromijenjeni, što sugerira da tjelesna mast sama po sebi, ne može biti čimbenik rizika za degeneraciju zgloba, jer debljina u odsustvu leptinskog signaliziranja nije dovoljna da inducira sistemsku upalu i OA koljena u ovih miševa. Ovi rezultati ukazuju na multiple uloge leptina u razvoju OA, koje se odvijaju kroz regulaciju i koštanog i imunološkog sustava.

Mjerenje razine leptina u serumu i sinovijalnoj tekućini u bolesnika s OA, nije dalo jednoznačne rezultate. Griffin i sur. su pokazali da se u miševa na prehrani vrlo bogatoj masnoćama paralelno razvila debljina i osteoartritis, a razina serumskog leptina je bila u korelaciji s porastom tjelesne težine i osteoartritisa (25). Nasuprot tome, Massengale i sur. nisu ustanovili povezanost serumске razine leptina i OA šaka (26). Presle i sur. su ustanovili da je serumska razina leptina bila jednaka ili niža od razine u sinovijalnoj tekućini i da nije dobar marker stupnja bolesti (27). Ku i sur. su pokazali korelaciju između razine leptina u sinovijalnoj tekućini i stupnja OA (28). Dumond i sur. su ustanovili da je ekspresija leptina povišena u osteoartritičnoj hrskavici, a utvrđena je i korelacija između razine leptina u sinovijalnoj tekućini i indeksa tjelesne mase u osoba s teškim OA (29).

Rezultati brojnih istraživanja upućuju na moguću proinflamatornu ulogu leptina u OA i uključenost u procese destrukcije hrskavičnog matriksa. Toussier i sur. su pokazali da leptin može inducirati ekspresiju enzima metaloproteinaze matriksa (eng. *matrix metalloproteinase - MMP*), MMP-9 i MMP-13, koji sudjeluju u razgradnji hrskavičnog matriksa (30). Ustanovljeno je da je učinak leptina na ekspresiju TIMP-2 and MMP-13 ovisan prvenstveno o indeksu tjelesne mase (31). Koskinen i sur. sugeriraju da leptin sam ili u kombinaciji s IL-1 $\beta$  povećava sintezu MMP-1 i MMP-3 (32). Hui i sur. su pokazali da leptin iz lokalnog infrapatelarnog masnog jastučića može potaknuti sintezu metaloproteinaza (33). Također, Mutabaruka i sur. su pokazali da leptin iz lokalnih subhondralnih osteoblasta može utjecati na patogenezu osteoartritisa (34). Gomez i sur. su pokazali da leptin u humanim hondrocitima povećava produkciju IL-8 (35). Tong i sur. su pokazali da leptin stimulira produkciju IL-8 u humanim sinovijalnim fibroblastima (36). U zglobnoj hrskavici štakora leptin može povećati gensku ekspresiju ADAMTS-4 i -5, koji sudjeluju u razgradnji hrskavičnog matriksa (37). Otero i sur. su pokazali da



leptin u kombinaciji s IFN $\gamma$  ili IL-1 aktivira NOS<sub>2</sub> (eng. *nitric oxide synthase - oksidaza dušičnog oksida*), što dovodi do nastanka NO, proinflatornog medijatora, koji je okidač gubitka hondrocita, apoptoze i aktivacije MMP-ova u zglobnoj hrskavici (38-40).

Nasuprot tome, neki rezultati upućuju i na moguće protektivno djelovanje leptina. Ustanovljeno je da leptin stimulira sintezu IGF-1 i TGF $\beta$ -1 u hondrocitima, što bi moglo djelovati zaštitno, ali i potičuće na razvoj degenerativnih promjena i osteofita (29).

Osim na hrskavicu, leptin može djelovati i na funkciju osteoblasta u OA. Utvrđeno je da povišena produkcija leptina u osteoblastima subhondralne kosti u OA, korelira s povišenom razinom alkalne fosfataze, osteokalcina, kolagena tip 1 i TGF- $\beta$  inducirajući disregulaciju osteoblastne funkcije (41).

U žena je ustanovljena viša koncentracija leptina u serumu nego u muškaraca (42). Uzimajući u obzir proinflatorno djelovanje leptina, to barem dijelom može objasniti češću pojavu osteoartritisa u žena.

#### **Adiponektin i OA**

Uloga adiponektina u osteoartritisu je kontroverzna i nedovoljno poznata. U ljudi ga izlučuje visceralno masno tkivo, a u životinja WAT. Osim masnog tkiva, izlučuju ga i druga tkiva. Nađen je u sinovijalnoj tekućini bolesnika s OA i RA, gdje ga izlučuju stanice sinovije (fibroblasti), meniskusa, osteofita, kosti, hrskavice (hondroblasti) i masnog tkiva. Otkriven je 1995. U debljini se njegova koncentracija u serumu smanjuje. Sudjeluje prvenstveno u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i masti. On poboljšava inzulinsku osjetljivost. Do sada su identificirane 2 vrste adipokentinskih receptora (AdipoR1 i AdipoR2). Biološki učinci na zglobu ostvaruju se preko ovih receptora, koji se nalaze na stanicama zglobne hrskavice, kosti i sinovijalnog tkiva (43).

U modelu artritisa ustanovljeno je dvostruko djelovanje adiponektina na regulaciju imunog odgovora: on djeluje pro- i anti-inflatorno. On povećava produkciju MMP-ova, citokina i prostaglandina E2 (PGE2) u hondrocitima i sinovijalnim fibroblastima, koji degradiraju hrskavicu (44-48). Nasuprot tome, injekcija adiponektina u zglob, smanjuje ekspresiju TNF, IL-1 i MMP-3 i ublažava jačinu kolagen-induciranog artritisa u miša (49).

Koskinen i sur. su ustanovili da koncentracija adiponektina u serumu korelira s radiografskom težinom osteoartritisa koljena u kasnim stadijima bolesti i biomarkerima OA (COMP i MMP-3) (50). Također, utvrdili su da adiponektin preko aktivacije MAPK puta stimulira produkciju NO, IL-6, MMP-1 i MMP-3 u osteoartritičnoj hrskavici i primarnim hondrocitima. Isti nalaz međutim druge autore navodi na drugačiji zaključak. Tako u svome komentaru ovih rezultata, Korkmaz ističe da povišena razina adiponektina u serumu prije može biti sekundarni fenomen u kasnim stadijima OA (51). Povi-

šena koncentracija adiponektina može služiti kao protektivni odgovor na kataboličke procese u OA. Ističe se mogućnost dvostrukog učinka adiponektina na homeostazu hrskavice, jer adiponektin također može stimulirati anaboličke medijatore, kao što je inhibitor metaloproteinaze-1 i tkivni inhibitor metaloproteinaze-2, koji u navedenom ispitivanju nisu mjereni.

#### **Rezistin i OA**

Uloga rezistina u patogenezi osteoartritisa još uvijek je nejasna. Izgleda da igra ulogu u ranom stadiju OA induciranom traumom i u RA.

Lee i sur. su ustanovili da se rezistin u akutnoj fazi nakon ozljede zgloba pojačano sintetizira i izlučuje iz makrofagima sličnih stanica sinovijalnog tkiva i hrskavice (52). Tretman mišje hrskavice rezistinom vodi gubitku proteoglikana i indukciji upalnih citokina i PGE2. Zhang je pokazao da rezistin utječe na gensku ekspresiju hemokina, citokina i proteina matriksa u humanim hondrocitima (53). Međutim, Berry nije ustanovio povezanost razine rezistina u serumu i volumena gubitka hrskavice (54).

#### **Visfatin i OA**

Uloga adipokina visfatina u patogenezi osteoartritisa također, još nije sasvim razjašnjena.

Ustanovljeno je da on ima proinflatorno djelovanje. Izlučuju ga ne samo masne stanice, nego i hondrociti, makrofagi i neutrofilni leukociti. Nalazi se u visceralnom masnom tkivu, jetri, poprečno-prugastim mišićima i koštanoj srži.

Razina visfatina u serumu bolesnika s OA je viša nego u serumu zdravih osoba (55). Također, infrapatelarni masni jastučić i sinovija predstavljaju značajan izvor visfatina, a najviše ga ima u osteofitima. Ustanovljeno je da hondrociti iz osteoartritičnih zglobova nakon tretmana s IL-1 $\beta$  izlučuju visfatin (56). Primjena visfatina pojačava oslobađanje PGE2, MMP-3, MMP-13 u mišjih hondrocitima iz zglobne hrskavice.

Utvrđeno je da visfatin inhibira sintezu IGF-1 i proteoglikana, i time sprečava regeneraciju oštećene hrskavice, čime može doprinijeti progresiji osteoartritisa (57).

Izgleda da bi zajedno s leptinom i rezistinom, visfatin mogao predstavljati vezu između debljine, upale i osteoartritisa.

#### **Apelin i OA**

Do sada su provedena samo dva istraživanja u kojima je ispitivana povezanost apelina i OA. Rezultati upućuju na moguće sudjelovanje apelina u patogenezi OA. Ustanovljeno je da apelin stimulira proliferaciju hondrocita *in vitro* i povećava razinu mRNA MMP-1, -3, -9 i IL-1 $\beta$ . Intraartikularnom injekcijom apelina *in vivo* povećava se ekspresija MMP-3, -9 i IL- $\beta$  i smanjuje količina kolagena II. Povećava se nedostatak proteoglikana u zglobnoj hrskavici. Ovi nalazi sugeriraju kataboličku ulogu apelina u metabolizmu hrskavice i ističu ga kao čimbenik rizika u patofiziologiji artritisa (58). U

drugom radu je ustanovljena povišena razina apelina u serumu i sinovijalnoj tekućini bolesnika s osteoartritisom, a povećana je i ekspresija apelina u hondrocitima iz zglobne hrskavice bolesnika s OA (59).

### **Chemerin i OA**

Dosadašnja istraživanja su pokazala da hondrociti pokazuju ekspresiju i chemerina i njegovog receptora

## **Debljina i reumatoidni artritis**

### **Leptin i RA**

Izgleda da leptin zajedno s drugim adipokinima igra ulogu u autoimunim bolestima, kao što je reumatoidni artritis, ali još nije jasna njegova uloga u tim procesima: oštećuje li ili štiti zglobne strukture u RA i djeluje li pojačano zbog povišene razine u serumu, ili smanjeno zbog periferne i centralne rezistencije na leptin.

Otero i sur. su ustanovili povišenu razinu serumskog leptina, adiponektina i visfatina u bolesnika s RA. Nisu našli značajnu razliku u razini rezistina u serumu između bolesnika i kontrolne skupine (62). Gunaydin i sur. su našli povišenu razinu leptina u serumu u bolesnika s RA, ali nisu našli povezanost serumske razine leptina s TNF- $\alpha$ , kliničkim i laboratorijskim znacima težine bolesti (63). Lee i sur. su ustanovili povišenu razinu leptina u bolesnika s aktivnom bolešću, a razina leptina je korelirala s aktivnošću bolesti i bila je niža u fazama kada je bolest bila dobro kontrolirana (64). Yoshino i sur. su ustanovili postojanje korelacije između serumske razine leptina i rezistina i CRP-a u RA (65). Olama i sur. su našli korelaciju između odnosa sinovijalne i serumske razine leptina i aktivnosti bolesti i erozija u RA (66). Razina leptina u sinovijalnoj tekućini u ispitivanju Bokarewa i sur. bila je niža nego u serumu, što upućuje na pojačanu potrošnju leptina u zglobovima s RA (67). Popa i sur. su utvrdili postojanje negativne korelacije razine serumskog leptina i upalnih markera u serumu bolesnika s RA (68).

Nasuprot tome, Anders i sur. nisu ustanovili korelaciju između razine serumskog leptina i težine RA (69). Giles i sur. nisu ustanovili povezanost između razine leptina u serumu i radiografski procijenjene težine bolesti u bolesnika s RA (70). Targońska-Stepniak B i sur. nisu našli korelaciju između razine serumskog leptina i težine i trajanja bolesti (71). Wisłowska i sur. nisu ustanovili povezanost serumske razine leptina i dobi, trajanja i težine RA, a njegova razina se nije razlikovala između bolesnika s RA i OA (72). Hizmetli i sur. nisu utvrdili postojanje korelacije između razine leptina u plazmi i sinovijalnoj tekućini i težine RA (73).

Ove kontradiktorne rezultate još više komplicira, a dijelom nudi i objašnjenje za njih, istraživanja Sugioke i sur. koji su pokazali da se u miševa u kojih je debljina uzrokovana visoko-masnom dijetom razvija periferna leptinska rezistencija, koja reducira razvoj artritisa

pod utjecajem IL-1 $\beta$  (60,61). Berg i sur. su pokazali da chemerin pojačava produkciju više proinflammatoryh citokina (TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , IL-6, IL-8) i MMP-ova (MMP-1, -2, -3, -8, -13) u humanim zglobnim hondrocitima (60). S obzirom da oni igraju ulogu u razgradnji ekstracelularnog matriksa hrskavice, chemerin bi mogao biti uključen u procese destrukcije hrskavice u OA i RA.

sa uzrokovano antitijelima na kolagen. U ovih miševa je leptinska osjetljivost bila povezana s težinom artritisa. Rezultati sugeriraju da bolesnici s RA i debljinom, koji imaju leptinsku rezistenciju, mogu imati smanjenu inflamaciju (74).

Gomez i sur. su ustanovili da leptin *in vitro* u humanim hondrocitima stimulira ekspresiju i izlučivanje IL-8, važnog citokina u patogenezi RA (35).

### **Adiponektin i RA**

Razultati dosadašnjih ispitivanja povezanosti adiponektina i RA su kontradiktorni. Dok *in vitro* istraživanja pokazuju proinflammatory učinak adiponektina na hondrocite i sinovijalne fibroblaste bolesnika s RA, zbog čega se čini da bi ovaj adipokin mogao biti uključen u patogenezu RA, rezultati *in vivo* studija upućuju na povoljan učinak adiponektina.

Hondrociti mogu sudjelovati u destrukciji hrskavičnog matriksa reagirajući na proinflammatory citokine oslobođene iz sinovije u RA (75). U tom procesu sudjeluju različiti ezimi, među kojima važno mjesto zauzimaju MMP-ovi. Oni su otkriveni u hrskavici bolesnika s RA. Humani i mišji hondrociti ispoljavaju funkcionalne AdipoR koji omogućuju djelovanje adiponektina na te stanice. U kulturi hondrocita dodatak adiponektina inducira NOS2 i vodi ekspresiji mRNA i sekreciji MMP-1, -3, -9, -13 (47,76,77). Adiponektin stimulira ekspresiju i izlučivanje IL-6 u kulturi goveđih hondrocita (78). Leptin i adiponektin *in vitro* u humanim hondrocitima stimuliraju ekspresiju i izlučivanje IL-8, važnog citokina u patogenezi RA (35). Utvrđeno je da adiponektin preko aktivacije svojih receptora koji se nalaze u sinovijalnim fibroblastima potiče sekreciju IL-6 i MMP-1 (79). Adiponektin stimulira i sekreciju PGE<sub>2</sub>, osnovnog medijatora upale u ovoj bolesti, iz sinovijalnih fibroblasta RA i OA (80). Ovaj adipokin može doprinijeti razvijanju sinovitisa i destrukcije zgloba u reumatoidnom artritisu stimulacijom ekspresije vaskularnog endotelijalnog čimbenika rasta (VGEF), MMP-1 i MMP-13 u sinovocitima sličnim fibroblastima, više nego medijatori upale (81). Ovi rezultati ukazuju na ulogu adiponektina u destrukciji hrskavice u RA.

Nasuprot tome, utvrđeno je da adiponektin *in vitro* stimulira proliferaciju hondrocita, sintezu proteoglikana i mineralizaciju matriksa, što upućuje na pozitivan učinak adiponektina u razvoju kosti i hrskavice (82).

Iako rezultati većine *in vitro* istraživanja upućuju na uključenost adiponektina u patogenetske procese RA, *in vivo* istraživanja to nisu sa sigurnošću potvrdila. Iako se podrazumijeva da adiponektin ima antiinflamatorni učinak, njegova uloga u upali još nije potpuno razjašnjena (83). On bi mogao imati i proupalni i protoupalni učinak, ovisno o patofiziološkim procesima (84,85).

Neki autori su ustanovili povišenu koncentraciju ovog adipokina i u serumu i u sinovijalnoj tekućini (75,86). Klein-Wieringa i sur. su ustanovili pozitivnu korelaciju između razine adiponektina u serumu i radiografske progresije RA (87). Ozgen i sur. su utvrdili povišenu razinu adiponektina u bolesnika s RA koja je korelirala s težinom bolesti (88). Neki autori su ustanovili povezanost koncentracije adiponektina u serumu s jačinom i trajanjem bolesti (79,89-91).

Drugi autori to nisu utvrdili. Senolt i sur. su utvrdili da je povišena razina adiponektina negativno povezana s lokalnom upalom u RA (92). Štoviše, ustanovljeno je da je koncentracija adiponektina u sinovijalnoj tekućini niža nego u serumu, što upućuje na dominantno ekstraartikularni izvor (periferno masno tkivo) adiponektina u krvi. To upućuje na hondroprotektivnu ulogu adiponektina (93). To potvrđuju i rezultati istraživanja Leeja i sur. koji su utvrdili da adiponektin ublažava težinu artritisa u miša izazvanog kolagenom (94).

#### Rezistin i RA

Rezultati ispitivanja utjecaja rezistina na RA su kontradiktorni. Više autora je ustanovilo povišenu razinu rezistina u serumu i sinovijalnoj tekućini zglobova s RA (95-98). Razina rezistina u serumu reflektira upalu i aktivnost bolesti. Međutim, povišena razina rezistina u sinovijalnoj tekućini mogla bi biti i posljedica povećane permeabilnosti upaljene sinovijalne membrane (99).

#### Zaključak

Poznata je povezanost debljine i OA i RA. Djelovanje adipokina, hormona masnog tkiva, koje osim visceralnih adipocita mogu izlučivati i različite stanice zglobnih struktura, je kompleksno, a njihova uloga u patofiziološkim procesima u OA i RA još nije dovoljno razjašnjena. Postojeći podaci upućuju na njihovu uključenost u patogenezu OA i RA. Međutim, na neka važna pitanja još uvijek nemamo odgovora: 1. koliki je utjecaj sistemskih, a koliki lokalnih adipokina u tim procesima?

#### Literatura

1. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 Suppl 5:242-9S.
2. Otero M, Lago R, Gomez R. i sur. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:944-50.
3. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of in-

Drugi autori nisu ustanovili razliku u razini rezistina u serumu između bolesnika s RA i zdravih osoba. Alkady i sur. su ustanovili višu razinu adiponektina i visfatina u serumu bolesnika s RA nego u kontrolnoj skupini i skupini bolesnika u remisiji bolesti, ali se razina rezistina u serumu nije značajno razlikovala. Serumski i sinovijalni adiponektin i visfatin su pozitivno korelirali s DAS28-ESR u bolesnika s aktivnim RA (100). Otero također nije ustanovio razliku između razine rezistina u serumu bolesnika s RA i zdrave kontrole (62). Ni Giles nije našao povezanost razine rezistina i radiografski procijenjene težine bolesti u RA (70).

#### Visfatin i RA

Uloga visfatina u reumatoidnom artitisu je slabo istražena. Poznat je njegov proinflamatorni učinak. U dva istraživanja je ustanovljena povišena razina serumskog visfatina u bolesnika s RA, a u jednom je utvrđena povišena koncentracija visfatina i u sinovijalnoj tekućini (62,100). U jednom istraživanju utvrđena je snižena razina visfatina u bolesnika s RA i abdominalnom debljinom u odnosu na bolesnike s RA koji nisu bili debeli (101). Rho je ustanovio povezanost visfatina s radiografski procijenjenom oštećenjem zglobova u bolesnika s RA (86).

Podaci ukazuju na moguću ulogu visfatina u patogenezi reumatoidnog artritisa, a također i na moguću uključenost u odnos debljina - upala - RA.

#### Vaspin i RA

Samo u jednom istraživanju ispitivana je serumska razina adipokina vaspina i utvrđena je povišena razina u RA (88).

#### Apelin i Chemerin i RA

U literaturi nema podataka o istraživanju uloge ovih adipokina u patogenezi RA

2. je li njihov utjecaj u tim procesima dominantno upalno-destruktivan ili protektivan? 3. je li njihovo sudjelovanje u tim procesima primarno ili sekundarno?

Potrebna su daljnja istraživanja u cilju boljeg upoznavanja mjesta i uloge adipokina u tim procesima. Razjašnjenje uloge adipokina u patofiziološkim procesima u OA i RA otvara vrata mogućnosti kreiranja novih lijekova, koji bi u svome djelovanju mogli biti usmjereni na ključne točke tih procesa.

inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313-25.

4. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):224.

5. Mobasheri A, Richardson S, Mobasheri R, Shakibaei M, Hoyland JA. Hypoxia inducible factor-1 and



facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT3: putative molecular components of the oxygen and glucose sensing apparatus in articular chondrocytes. *Histol Histopathol* 2005; 20:1327-38.

6. Wilkins RJ, Browning JA, Ellory JC. Surviving in a matrix: membrane transport in articular chondrocytes. *J Membr Biol* 2000;177:95-108.

7. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18-24.

8. Hart DJ, Spector TD. Cigarette smoking and risk of osteoarthritis in women in the general population: the Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1993;52:93-6.

9. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221.

10. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.

11. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313-25.

12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.

13. Reseland JE, Syversen U, Bakke I. i sur. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001 Aug;16(8):1426-33.

14. Hsiao ST, Asgari A, Lokmic Z. i sur. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. *Stem Cells Dev* 2012 Aug 10;21(12):2189-203.

15. Kimura M, Tanaka S, Isoda F, Sekigawa K, Yamakawa T, Sekihara H. T lymphopenia in obese diabetic (db/db) mice is non-selective and thymus independent. *Life Sci* 1998;62:1243-50.

16. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe R. i sur. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001;167:4593-9.

17. Raso GM, Pacilio M, Esposito E, Coppola A, Di Carlo R, Meli R. Leptin potentiates IFN-gamma-induced expression of nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in murine macrophage J774A. 1. *Br J Pharmacol* 2002;137:799-804.

18. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res* 2003;37:809-14.

19. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin

as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:297-302.

20. Farooqi IS, Matarese G, Lord G. i sur. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093-103.

21. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.

22. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A. i sur. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 2003;111:241-50.

23. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001;14:2565-71.

24. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F, "Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis," *Arthritis and Rheumatism* 2009;60(10):2935-44.

25. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Yan Z, Guilak F. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: effects of short-term exercise. *Arthritis Rheum* 2012 Feb;64(2):443-53.

26. Massengale M, Reichmann WM, Losina E, Solomon DH, Katz JN. The relationship between hand osteoarthritis and serum leptin concentration in participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* 2012 May 31;14(3):R132.

27. Presle N, Pottie P, Dumond H. i sur. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 Jul;14(7):690-5.

28. Ku JH, Lee CK, Joo BS. i sur. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009 Dec;28(12):1431-5.

29. Dumond H, Presle N, Terlain B. i sur. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:3118-29.

30. Toussirot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Current Medicinal Chemistry* 2007;14(10):1095-100.

31. Pallu S, Francin PJ, Guillaume C. i sur. Obesity affects the chondrocyte responsiveness to leptin in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R112.

32. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clinical and Clin Exp Rheumatol* 2011 Jan-Feb;29(1):57-64.

33. Hui W, Litherland GJ, Elias MS. i sur. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar;71(3):455-62.
34. Mutabaruka MS, Aoulad Aissa M, Delalandre A, Lavigne M, Lajeunesse D. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R20.
35. Gomez R, Scotece M, Conde J, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2052-4.
36. Tong KM, Shieh DC, Chen CP. i sur. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts. *Cell Signal* 2008 Aug;20(8):1478-88.
37. Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep* 2010 Oct;37(7):3265-72.
38. Otero M, Reino JJG, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: in vitro effect of leptin and interferon-gamma in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):404-9.
39. Otero M, Lago R, Lago F, Reino JJ, Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R581-R591.
40. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Phosphatidylinositol 3-kinase, MEK-1 and p38 mediate leptin/interferon-gamma synergistic NOS type II induction in chondrocytes. *Life Sci* 2007;81(19-20):1452-60.
41. Mutabaruka MS, Aissa MA, Delalandre A, Lavigne M, Lajeunesse D. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R20.
42. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, Cicuttini FM. Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Med Hypotheses* 2005;65:312-5.
43. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP, Chou DT, Tsai SH. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:711-8.
44. Kang EH, Lee YJ, Kim TK, Chang CB, Chung JH, Shin K, Lee EY, Lee EB, Song YW. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R231.
45. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-κB pathway. *J Immunol* 2007;179:5483-92.
46. Lago R, Gomez R, Otero M. i sur. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1101-09.
47. Tong KM, Chen CP, Huang K. i sur. Adiponectin increases MMP-3 expression in human chondrocytes through AdipoR1 signaling pathway. *J Cell Biochem* 2011;112:1431-40.
48. Gómez R, Scotece M, Conde J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2052-4.
49. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Lee SK. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;37:260-8.
50. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, Moilanen T, Vuolteenaho K, Moilanen E. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther* 2011;13(6):R184.
51. Korkmaz C. Response to Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther* 2012 Jun 21;14(3):402.
52. Lee JH, Ort T, Ma K. i sur. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 May;17(5):613-20.
53. Zhang Z, Xing X, Hensley G. i sur. Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization. *Arthritis Rheum* 2010;62(7):1993-2003.
54. Berry A, Jones SW, Cicuttini FM, Wluka AE, MacLewicz RA. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63(3):700-7.
55. Chen WP, Bao JP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis. *Clin Chem Lab Med* 2010 Aug;48(8):1141-5.
56. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C. i sur. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in

chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1399-409.

57. Yammani RR, Loeser RF. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/visfatin) inhibits insulin-like growth factor-1 signaling and proteoglycan synthesis in human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2012 Jan 30;14(1):R23.

58. Hu PF, Chen WP, Tang JL, Bao JP, Wu LD. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies. *Int J Mol Med* 2010 Sep;26(3):357-63.

59. Hu PF, Tang JL, Chen WP, Bao JP, Wu LD. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients. *Int Orthop* 2011 Sep;35(9):1421-6.

60. Berg V, Sveinbjornsson B, Bendiksen S, Brox J, Meknas K, Figenschau Y. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin (21-157). *Arthritis Res Ther* 2010;12(6):R228.

61. Conde J, Gomez R, Bianco G. i sur. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011 Mar;70(3):551-9.

62. Otero M, Lago R, Gomez R. i sur. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Sep;65(9):1198-201.

63. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, Olmez N, Hur A, Koseoglu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J* 2006 Oct;99(10):1078-83.

64. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007 Apr;27(6):537-40.

65. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N. i sur. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2011;50(4):269-75.

66. Olama SM, Senna MK, Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatol Int* 2012 Mar;32(3):683-90.

67. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:952-6.

68. Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1195-8.

69. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated

with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999 Jun;48(6):745-8.

70. Giles JT, van der Heijde DM, Bathon JM. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1562-8.

71. Targońska-Stepniak B, Dryglewska M, Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010 Apr;30(6):731-7.

72. Wisłowska M, Rok M, Jaszczuk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007 Aug;27(10):947-54.

73. Hizmetli S, Kisa M, Gokalp N, Bakici MZ. Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis? *Rheumatol Int* 2007 Feb;27(4):335-8.

74. Sugioka Y, Tada M, Okano T, Nakamura H, Koike T. Acquired leptin resistance by high-fat feeding reduces inflammation from collagen antibody-induced arthritis in mice. *Clin Exp Rheumatol* 2012 May 30.

75. Otero M, Goldring MB. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2007;9:220.

76. Lago R, Gomez R, Otero M. i sur. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:1101-9.

77. Kang EH, Lee YJ, Kim TK. i sur. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R231.

78. Frommer KW, Zimmermann B, Meier FM. i sur. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2886-99.

79. Ehling A, Schaffler A, Herfarth H. i sur. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006;176:4468-78.

80. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol* 2006;119:229-40.

81. Choi HM, Lee YA, Lee SH. i sur. Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-like synoviocytes more than proinflammatory mediators. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R161.

82. Challa TD, Rais Y, Ornan EM. Effect of adiponectin on ATDC5 proliferation, differentiation and signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2010;323:282-91.

83. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta* 2007; 380:24-30.



84. Sun Y, Xun K, Wang C. i sur. Adiponectin, an unlocking adipocytokine. *Cardiovasc Ther* 2009;27:59-75.
85. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clin Immunol* 2008;121:326-30.
86. Rho YH, Solus J, Sokka T. i sur. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1906-14.
87. Klein-Wieringa IR, van der Linden MP, Knevel R. i sur. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63: 2567-74.
88. Ozgen M, Koca SS, Dagli N, Balin M, Ustundag B, Isik A. Serum adiponectin and vaspin levels in rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2010 Aug;41(6):457-63.
89. Giles JT, Allison M, Bingham 3rd CO, Scott Jr WM, Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1248-56.
90. Müller-Ladner U, Neumann E. Rheumatoid arthritis: The multifaceted role of adiponectin in inflammatory joint diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009 Dec;5:659-60.
91. Ebina K, Fukuhara A, Ando W. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 2009 Apr;28(4):445-51.
92. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2006;35:247-52.
93. Ibrahim SM, Hamdy MS, Amer N. Plasma and synovial fluid adipocytokines in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Egypt Journal of Immunology* 2008;15:159-70.
94. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Lee SK. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008 Jul-Aug;37(4):260-8.
95. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin an adipokine with potent pro-inflammatory properties. *J Immunol* 2005;174(9):5789-95.
96. Migita K, Maeda Y, Miyashita T. i sur. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006 Nov-Dec;24(6):698-701.
97. Senolt L, Housa D, Vernerova Z. i sur. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:458-63.
98. Lee JH, Ort T, Ma K. i sur. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 May;17(5):613-20.
99. Schaffler A, Ehling A, Neumann E. i sur. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003;290(13): 1709-10.
100. Alkady EA, Ahmed HM, Tag L, Abdou MA. Serum and synovial adiponectin, resistin, and visfatin levels in rheumatoid arthritis patients. Relation to disease activity. *Z Rheumatol* 2011 Sep;70(7):602-8.
101. Straburzyńska-Lupa A, Nowak A, Pilańczyńska-Szcześniak Ł. i sur. Visfatin, resistin, hsCRP and insulin resistance in relation to abdominal obesity in women with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010 Jan-Feb;28(1):19-24.

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

## PATOGENEZA POLIMIOZITISA I DERMATOMIOZITISA PATHOGENESIS OF POLYMYOSITIS AND DERMATOMYOSITIS

Jadranka Morović-Vergles ♦ Joško Mitrović

### Sažetak

Idiopatske upalne miopatije, koje uobičajeno nazivamo miozitis, heterogena su skupina bolesti od koji su polimiozitis i dermatomiozitis najpoznatije. Ova heterogena skupina kroničnih poremećaja dijeli zajedničko kliničko obilježje slabost proksimalnih mišića i, u tipičnim slučajevima, histološki nalaz nakupina upalnih sta-

nica u mišićnom tkivu. Četiri su glavna tipa idiopatskih upalnih miopatija: dermatomiozitis, polimiozitis, miozitis inkluzijskih tjelešaca i imunogeno-posredovane nekrotizirajuće miopatije (autoimune nekrotizirajuće miopatije). Kliničke i histopatološke različitosti među njima upućuju na različite patogenetske procese.

### Ključne riječi

polimiozitis, dermatomiozitis, idiopatske upalne miopatije, patogeneza

### Summary

The idiopathic inflammatory myopathies, collectively called myositis, are a heterogeneous group of diseases of which polymyositis and dermatomyositis are the best known. These heterogeneous group of chronic disorders sharing the clinical symptom of muscle weakness and, in typical cases, inflammatory cell infiltrates in muscle tissue. There are four major types

of idiopathic inflammatory myopathies: dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis and immune-mediated necrotizing myopathies (autoimmune necrotizing myopathies). Clinical and histopathological distinctions between these conditions suggest that different pathogenic processes underline each of the inflammatory myopathies.

### Keywords

polymyositis, dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathies, pathogenesis

### Uvod

Polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) ubrajaju se u idiopatske upalne miopatije (1,2). Idiopatske upalne miopatije (često nazivane miozitisima) heterogena su skupina autoimunih mišićnih poremećaja nepoznatog uzroka od kojih su PM i DM najpoznatije (1,2). Ova dva entiteta imaju zajedničko kliničko obilježje - slabost proksimalnih mišića koje obično progredira tijekom nekoliko tjedana odnosno mjeseci i patohistološki nalaz nakupina upalnih stanica (upalnih infiltrata) u mišićima (3). Histološke značajke DM i PM uključuju nekrozu mišićnih vlakana, degeneraciju i regeneraciju te nakupine upalnih stanica. Imunogeno posredovane nekrotizirajuće miopatije (eng. *immune-mediated necrotizing myopathies* - *IMNM*) odnosno autoimune nekrotizirajuće miopatije (eng. *necrotizing autoimmune myopathy* - *NAM*) predstavljaju zaseban oblik autoimunih miopatija u kojima je značajno manje izražen upalni proces i nalaz upalnih stanica nego u PM odnosno

DM. Poseban entitet predstavlja i miozitis inkluzijskih tjelešaca (eng. *inclusion body myositis* - *IBM*) koji većina autora ubraja u skupinu upalnih miopatija (4). Naime, patohistološki nalaz u IBM sličan je onom u PM odnosno DM. Međutim, za razliku od bolesnika s PM, DM ili IMNM ovi bolesnici imaju klinički jedinstveni obrazac mišićne slabosti (progresivnu slabost proksimalnih i distalnih mišića udova), a liječenje imunosupresivima nije učinkovito za razliku od PM, DM odnosno IMNM (5). DM, PM i IMNM tipično se očituju slabošću proksimalnih mišića, povišenim vrijednostima mišićnih enzima, tipičnim elektromiografskim nalazom i histološkim nalazom upalnog procesa i/ili nekroze mišićnih vlakana u biopsiji mišića. Većina bolesnika s idiopatskim upalnim miopatijama ima jedno od autoantitijela specifičnih za miozitis (eng. *myositis-specific autoantibodies* - *MSA*), koja su udružena s određenim kliničkim fenotipom (3).

Kliničke i/ili histopatološke razlike među upalnim miopatijama upućuju na različite patogenetske mehanizme koji su im u podlozi (2-5). Međutim, do danas precizan mehanizam koji dovodi do tkivne ozljede u upalnim miopatijama nije jasan. Podatak o povezanosti HLA B8, DR3 i DRw52 u pojavljivanju DM/PM, obiteljska pojava bolesti te povezanost pojedinih alela

### Patogeneza DM

Patogenetski mehanizmi DM nisu u potpunosti jasni. Dvije hipoteze nastoje objasniti patogenezu DM. Jedna, u kojoj je oštećenje mišićnih vlakana posljedica antitijelima i komplementom posredovane mikroangiopatije (3,4) i druga, u kojoj centralnu ulogu u uzrokovanju ozljede kapilara, mišićnih vlakana i keratinocita ima interferon tipa 1 (4).

Tipično, ali ne i patognomonično, histopatološko obilježje DM nalaz je upalnih stanica oko krvnih žila (perivaskularno) često udruženo s perifascikularnom atrofiom. Većina upalnih stanica su CD4<sup>+</sup> plazmacitoidne dendritičke stanice (eng. *plasmacytoid dendritic cells* - PD-Cs). Ove stanice nalaze se i u epidermisu kože bolesnika od DM. Poznato je da su plazmacitoidne dendritičke stanice izvor interferona tipa 1 i da im je kapacitet stvaranja interferona i 1000 puta veći od drugih vrsta stanica koje proizvode IFN (8). U bolesnika s DM na perifascikularnim mišićnim vlaknima (što je specifično za DM) i u epidermisu očituje se protein, miksovirus-otporni protein A (MxA), kojeg inducira interferon tipa 1. Nedavno su u bolesnika s amiotičnim DM (DM bez slabosti mišića uz tipične kožne promjene) nađena autoantitijela na IFIH1 koji se još naziva i MDA-5, protein kojeg inducira IFN (9). Na osnovu tih i drugih nalaza, pretpostavlja se da nastanak DM može biti potaknut IFN. Naime, PDC nakon stimulacije toll-like receptora (TLR-9 i TLR-7) počinju stvarati IFN tipa 1. I autoantitijela vezana na DNK ili RNK u mišićima bolesnika od DM mogu stimulirati PDC

### Patogeneza PM i IBM

Imunosni mehanizmi uključeni u patogenezu PM slični su onima odgovornim za nastanak miozitisa inkluzijskih tjelešaca usprkos različitom kliničkom fenotipu PM i IBM i usprkos veće kliničke sličnosti PM i DM. Zajednički nalaz u PM i IBM koji upućuju na slične mehanizme ozljede uključuje u endomiziju nalaz T stanica koje okružuju i prožimaju mišićna vlakna (prvenstveno CD8<sup>+</sup>, ali i CD4<sup>+</sup>), makrofaga, plazma stanica i mijeloidnih dendritičkih stanica (MDC) (11). Glede patogeneze PM i IBM postoje jasni podaci koji potkrijepljuju važnost adaptivne imunosti odnosno antigen-ovisne citotoksičnosti posredovane CD8<sup>+</sup>T stanicama usmjerenim na mišićna vlakna na kojima se očituje MHC I antigen. Treba naglasiti da normalna mišićna vlakna ne iskazuju ni MHC I niti MHC II antigene. Međutim, u PM i IBM

s određenim autoantitijelima i kliničkom slikom bolesti upućuje na važnost nasljeđa u razvoju bolesti (6,7). Slaba korelacija između količine upalnih stanica u mišićima i stupnja kliničkog očitovanja oštećenja mišića u žarištu je znanstvenog istraživanja posljednjih godina pa se uz imune spominju i neimuni mehanizmi u patogenezi miozitisa.

na lučenje IFN tipa 1 (slično kao u SLE), dok bi oštećenja mišićnih vlakana mogla nastati zbog neprimjerenog i trajnog stvaranja i nakupljanja proteina induciranih IFN u miofibrilama. Ova hipoteza ne objašnjava smanjeni broj kapilara koji se javlja vrlo rano u DM.

Druga hipoteza upućuje da su oštećenja mišićnih vlakna u DM posljedica antitijelima i komplementom posredovane mikroangiopatije. U DM primarni ciljni antigen jest endotel endomizijskih kapilara, a manje velikih krvnih žila. Bolest započinje antitijelima usmjerenim na endotelne stanice i aktivacijom komplementa do formacije C5b-9 (MAC) tj. litičke komponente kompletnog puta tj. kompleksa koji napada membranu (MAC, od eng. *membrane attack complex*). MAC, C3b i C4b nađeni su u ranoj fazi u serumu i kapilarama bolesnika i prije pojave upalnih ili strukturnih promjena u mišićima (10). Dakle, prema ovoj hipotezi dolazi do kompletnom posredovanih oštećenja (vakuolizacije i nekroze) kapilara, perivaskularne upale i oštećenja mišićnih vlakana. Karakterističan nalaz perifascikularne atrofije u DM najvjerojatnije je posljedica relativne hipoperfuzije u perifascikularnim zonama (10,11). Nadalje, oslobođeni kemokini i citokini dovode do pojačane ekspresije VCAM-I i ICAM-I na endotelnim stanicama što pospješuje izlaz upalnih stanica i citokina kroz stijenke krvnih žila u peri i endomizijski prostor. U histološkim preparatima u nakupinama stanica imunohistokemijski su utvrđeni limfociti B, CD4<sup>+</sup> stanice i PDC.

izrazita ekspresija MHC nalazi se već u ranoj fazi bolesti čak i na mišićnim vlaknima koja su izvan područja upale. Na osnovu *in vitro* pokusa poznato je da brojni citokini (INF, TNF- $\alpha$ ) i kemokini dovode do pojačane ekspresije MHC I. S obzirom da se u mišićima bolesnika od PM i IBM nalaze visoke vrijednosti nekih navedenih citokina zaključuje se da je pojačana ekspresija MHC I povezana s kontinuiranom prisutnošću citokina. CD8/MHC-I lezija karakteristična je za IBM i PM jer se ne javlja ni u mišićnim distrofijama niti u ne-imunosnim miopatijama (3,11). Nekrozu mišićnih vlakana uzrokuju CD8<sup>+</sup>T limfociti koji sadržavaju granule perforina i granzima. Perforin pozitivne CD8<sup>+</sup> T stanice očituju i kostimulacijske molekule, a također su u pokusima *in vitro* i citotoksične za autologne miofibrile (12).

Međutim, usprkos svemu gore navedenom, mehanizam oštećenja mišićnih vlakana u IBM slabo je poznat. Neka oštećenja posljedica su izravnog djelovanja citotoksičnih T limfocita, dok u drugih nema jasnog uzroka morfoloških promjena. Pretpostavka je da se aktiviraju degenerativni putevi s vakuolizacijom i taloženjem amiloidnih depozita što je vjerojatno razlog da je IBM otporan na imunoterapiju (12).

### **Patogeneza imunogeno posredovanih nekrotizirajućih miopatija odnosno nekrotizirajućih autoimunih miopatija (NAM)**

Imunogeno posredovana nekrotizirajuća miopatija, u kojoj su prisutna raštrkana nekrotična mišićna vlakna, može nastati u različitim stanjima uključujući paraneoplastički poremećaj, pri uzimanju nekih lijekova (primjerice, statina), udružena s virusnim infekcijama, udružena sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva ili bez jasnog uzroka (12-14). To je upalna miopatija posredovana makrofazima i vjerojatno antitijelima (12-14). Kadkad je udružena s anti-SRP antitijelima (15). SRP (kratica od eng. *signal recognition particle*) je citoplazmatski protein koji ima više podjedinica. Procjena je da se anti-SRP antitijela nalaze u oko 4% bolesnika s autoimunim miopatijama koje se klinički očituju brzo progresivnim tijekom i izrazitom slabosti mišića (15). Za razliku od DM, PM ili IBM u IMNM

### **Autoantitijela**

Podatak da do 80% bolesnika s PM ili DM (ali puno manje s IBM) ima autoantitijela upućuje osim na njihovu iznimnu dijagnostičku važnost i na značaj B stanica i humoralne imunosti u upalnim miopatijama (3-4, 11-17). Najčešća autoantitijela u miozitisima su antinuklearna antitijela. Neka antitijela se često nalaze i u drugim sistemskim upalnim bolestima vezivnog tkiva (anti-SSA, anti-SSB i dr.) a nazivamo ih antitijelima udruženim s miozitisima i označavamo kraticom MAA (od eng. *myositis-associated autoantibodies*). Druga antitijela koja nazivamo antitijelima specifičnim za miozitis (MSA), više su specifična za miozitis premda se ne nalaze isključivo u bolesnika s miozitisima već i u drugih, primjerice u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća (13, 17, 18). Anti-Jo-1 antitijela tj. anti-histidil-tRNK sintetaze antitijela koja se nalaze u oko 20-30% bolesnika s PM i DM udružena su s kliničkim entitetom poznatim kao antisintetaza sindrom (17, 18). Razina anti-Jo-1 antitijela povezana je s aktivnosti bolesti, a rezultati istraživanja jasno upućuju da ova autoantitijela mogu djelovati kao "most" između urođenog i adaptivnog imunog odgovora koji vodi u

### **Zaključak**

Posljednjih godina povećano je razumjevanje patogenetskih mehanizama autoimunih miopatija. Značaj i važnost dijagnostičke upotrebljivosti MSA koja se nala-

Za razliku od IBM, u PM se uglavnom nalaze i cirkulirajuća autoantitijela (3, 12). Nasuprot DM, u PM nalaze se difuzna oštećenja mišićnih vlakana, povećana ekspresija MHC I antigena na mišićnim vlaknima, pa se čini da je oštećenje mišićnih vlakana direktno posredovano s CD8+ citotoksičnim T limfocitima koji okružuju i prožimaju miofibrile dok se znakova vaskulopatije ne nalazi.

upalne stanice nisu prisutne ni perivaskularno niti endomizijalno, a ne nalazi se, kao u DM, perifascikularne atrofije. Od imunih stanica u mišićima u maloj količini prisutni su makrofazi koji odstranjuju nekrotična mišićna vlakna.

U statinskoj IMNM utvrđeno je da dolazi do povećane ekspresije HMGCR (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze) (14, 16). Poznato je da statini izrazito povećavaju ekspresiju HMGCR. Pretpostavlja se da ova povećana ekspresija proteina potiče nastanak anti-HMGCR autoantitijela. Kad jednom miopatski proces započne i nakon što bude prekinuto uzimanje statina, anti-HMGCR odgovor može se nastavljati i održavati s trajno visokim razinama HMGCR proteina u regenerirajućim mišićnim vlaknima (16).

slom tolerancije i autoimunu destrukciju mišića. Pretpostavlja se da nepoznati "trigger" otklon (primjerice, virus ili neki drugi infekcijski agens) uđe u dišni sustav, vodi promjeni histidil-tRNK sintetaze u plućima i stvaranju anti-Jo-1 antitijela koja su čest nalaz u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća. Kad nezrele dendritičke stanice dođu u kontakt s antigenom (u ovom slučaju histidil-tRNK sintetazom), aktiviraju se i sazriju u učinkovite stanice koje predočavaju antigen (17, 18). Poznato je da se u mišićnom tkivu i u koži bolesnika od miozitisa nalaze i nezrele i zrele DC. I PDC su, prisutne u velikom broju u anti-Jo-1 pozitivnih bolesnika. Također je poznato da PDC stvaraju i luče IFN- $\alpha$ , a koji se može naći u mišićima, koži i krvi ovih bolesnika. Autoantigen (histidil-tRNK sintetaza) se očituje u mišićnom tkivu, posebice regenerirajućim vlaknima. I MHC I je također eksprimiran na regenerirajućim vlaknima.

Iako su MSA udružena sa specifičnim kliničkim fenotipom i imaju značajno mjesto u dijagnostici pojedinih miopatija i dalje je nejasan patogenetski značaj pojedinih antitijela.

ze u većine bolesnika s autoimunim miopatijama odavno je prepoznata od kliničara u svakodnevnom radu uz naglasak da su pojedina MSA udružena sa specifičnim



kliničkim fenotipom. Iako su patogenetski mehanizmi autoimunih miopatija i dalje nedovoljno istraženi i prepoznati, jedan oblik IMNM uzrokovan statinima pronalaskom novih autoantitijela je razjašnjen. S obzirom

da autoimunopatije liječimo kao i prije 35 godina s relativno nespecifičnim imunosupresivima, razumjevanje i razjašnjenje patogenetskih mehanizama zasigurno će dovesti i do razvoja novih ciljanih terapija.

## Literatura

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
2. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
3. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184:134-53.
4. Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2011;7:343-54.
5. Weihl CC, Pestronk A. Sporadic inclusion body myositis: possible pathogenesis inferred from biomarkers. *Curr Opin Neurol* 2010;23:482-8.
6. O Hanlon TP, Rider LG, Schiffenbauer A, Targoff IN, Malley K, Pandey JP. i dr. Immunoglobulin gene polymorphisms are susceptibility factors in clinical and autoantibody subgroups of the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2008;58:3239-46.
7. Chinoy H, Oilier WE, Cooper RG. Have recent immunogenetic investigations increased our understanding of disease mechanisms in the idiopathic inflammatory myopathies? *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:707-13.
8. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly PA, Shah K, Ho S. i dr. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999;284:1835-7.
9. Walsh R, Kong SW, Yao Y, Jallal B, Kiener PA, Pinkus JL. i dr. Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3784-92.
10. Basta M., Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994;94:1729-35.
11. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathology and Applied Neurobiol* 2011;37:226-42.
12. Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmunity Reviews* 2012;11:203-6.
13. Hak AE, de Paepe B, de Bleecker JL, Tak PP, de Visser M. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. *The Netherlands J Med* 2011;69:410-21.
14. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheum* 2011;23:612-9.
15. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J. i dr. Anti-signal recognition particle autoantibodies marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-8.
16. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR. i dr. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713-21.
17. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Sinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1005-8.
18. Rayavarapu S, Coley W, Nagaraju K. An update on pathogenic mechanisms of inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheum* 2011;23:579-84.

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

## LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA POLIMIOZITISA/DERMATOMIOZITISA LABORATORY DIAGNOSTICS OF POLYMYOSITIS/DERMATOMYOSITIS

Višnja Prus ♦ Dražen Bedeković

### Sažetak

Polimiozitis/dermatomiozitis su kronične upalne sistemske bolesti koje najčešće pogađaju mišićno tkivo i kožu. Postavljanje dijagnoze polimiozitisa/dermatomiozitisa je kompleksno i predstavlja izazov za kliničara a temelji se na integraciji rezultata: anamnestičkih podataka i kliničke slike, laboratorijskih nalaza enzima više ili manje specifičnih za mišićno tkivo, miozitis specifičnih autoantitijela i autoantitijela poveza-

nih s miozitisom, koja se mogu naći i kod drugih upalnih bolesti vezivnog tkiva bez miozitisa, nalaza elektromiografije, te biopsije mišića i kože. Laboratorijski testovi pridonose i pomažu u postavljanju dijagnoze polimiozitisa/dermatomiozitisa, ali ih se uvijek treba promatrati u sklopu kliničke slike i drugih pretraga te na temelju integracije rezultata donositi odluke o dijagnozi i/ili liječenju.

### Ključne riječi

polimiozitis, dermatomiozitis, laboratorijski testovi, autoantitijela

### Summary

Polymyositis/dermatomyositis is chronic systemic inflammatory disease that usually affects the skin and muscle tissue. The diagnosis of polymyositis/dermatomyositis isn't simple, and represents challenge for clinicians, it is based on the integration of results: medical history and clinical presentation, laboratory findings enzymes more or less specific to muscle tissue, myositis-specific autoantibodies and autoantibodies associat-

ed with myositis which can be found at other inflammatory connective tissue diseases without myositis, electromyography findings, and biopsy of muscle and skin. Laboratory tests contribute and assist in the diagnosis of polymyositis/dermatomyositis but they should always be evaluated in context with clinical picture and other tests and decisions about diagnosis and/or treatment are based on the integration of the results.

### Keywords

polymyositis, dermatomyositis, laboratory tests, autoantibodies

### Uvod

Polimiozitis/dermatomiozitis su upalne miopatije/dermatomiopatije. Akutni oblici povezani su s virusnim infekcijama i prolaze spontano, dok kronične oblike karakterizira: nepoznate su etiologije, polagani subakutni početak bolesti, progresivna simetrična mišićna slabost, kronični umor, te nazočnost mononuklearnih upalnih stanica - infiltrata u zahvaćenom mišićnom tkivu i/ili koži (1,2,3). Kronične upalne miopatije mogu se javiti kao izolirane upale mišića ili uz druge ekstrapusularne simptome - česta je zahvaćenost kože, pluća, zglobova, srca i jednjaka. Mogu biti udružene s drugim upalnim bolestima vezivnog tkiva kao što su reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, sistemska skleroza i miješana bolest vezivnog tkiva (1-4). Na temelju kliničkih i histopatoloških obilježja idiopatske upalne dermatomiopatije dijele se na

tri glavne skupine: polimiozitis, dermatomiozitis i "inclusion body" miopatije, uz dodatak kroničnog granulatoznog miozitisa udruženog sa sarkoidozom (1,4,5). Oko 10-15% slučajeva, osobito dermatomiozitisa, povezano je s postojanjem maligne bolesti (1,6).

Postavljanje dijagnoze polimiozitisa/dermatomiozitisa je kompleksno i temelji se na integraciji rezultata: anamnestičkih podataka i kliničke slike - kronični umor, simetrična slabost proksimalne muskulature, kožnog eritema karakterističnog za dermatomiozitis uključujući Gottronove papule i heliotropni osip; laboratorijskih nalaza - mišićne kreatin kinaze, aldolaze, asparat amnotransferaze, alanin aminotransferaze, laktat dehidrogenaze, specifičnih autoantitijela; karakterističnog nalaza elektromiografije s miopatskim potencijalima motoričke

jedninice, fibrilacijama, pozitivnim šiljatim valovima i povećanom iritabilnosti; te biopsije mišića i kože s obilježjima upalne infiltracije uz degeneraciju/regeneraciju mišićnog tkiva ili perifascikularnu atrofiju.

### **Mišićni enzimi i faktori**

Kreatin kinaza je vrlo osjetljiv pokazatelj mišićnog oštećenja i najkorisniji je laboratorijski pokazatelj u postavljanju dijagnoze kao i u praćenju uspjeha terapije - visina vrijednosti, koja je obično 5-50 puta veća u odnosu na normalnu, dobro korelira s težinom bolesti (1,4). No, kreatin kinaza nije strogo specifična za miozitis (osobito ako su vrijednosti vrlo visoke, <100 puta od referentnih), već i druga oštećenja mišića mogu dovesti do njenog porasta - ozljeda mišića, infarkt miokarda i dr. (1). Također 10-20% bolesnika s miozitisom mogu pri inicijalnom testiranju ili praćenju imati normalne vrijednosti, osobito kod dermatomiozitisa, "inclusion body" miozitisa (ili minimalno povećane vrijednosti), kroničnog i uznapredovalog polimiozitisa, miopatije uzrokovane glukokortikoidima (1,4,5).

Aldolaza je enzim iz skupine liaza koji također pokazuje oštećenje mišića ali je manje specifična od kre-

### **Autoantitijela**

Autoantitijela su nazočna u oko 60-70% bolesnika s polimiozitisom/dermatomiozitisom (tablica). Najčešće pozitivno autoantitijelo je antinuklearni faktor (ANA), u oko trećine bolesnika s polimiozitisom/dermatomiozitisom, dok je kod bolesnika s "inclusion body" miozitisom pozitivno u oko 20% slučajeva (1,5).

Autoantitijela mogu se podijeliti na miozitis specifična autoantitijela i na autoantitijela povezana s miozitisom koja su nazočna i kod drugih upalnih bolesti vezivnog tkiva bez miozitisa. Do sada su otkrivene tri vrste miozitisa specifičnih autoantitijela (MSA): anti-aminoacil tRNA sintetaza (anti-ARS), anti-Mi-2, i anti-signal prepoznavajući faktor (anti-SRP); sva imaju visoku specifičnost za miozitis, ali nisku senzitivnost (7-10). Najzastupljenija od navedenih su anti-ARS antitijela od kojih je najčešće anti Jo-1 (11-33%), dok je učestalost drugih samo oko 1-5% pojedinačno i čine ih: anti PL-7 usmjerena na treonil-tRNA sintetazu, anti-PL12 usmjerena na alanil-tRNA sintetazu, anti-KS usmjerena na asparginil-tRNA sintetazu, anti OI usmjerena na izoleucil-tRNA sintetazu i anti-EJ usmjerena na glicil-tRNA sintetazu (1,7). Ova anti-ARS antitijela čine klinički fenotip antisintetaza sindroma čija su glavna klinička obilježja: polimiozitis (90%), intersticijska plućna bolest (60%), kronični neerozivni artritis (50%), Raynaudov fenomen (40%), vrućica (20%), mehaničarske ruke (30%) (7). Nazočnost ovih antitijela kod antisintetaza sindroma dobro korelira s odgovorom na terapiju kortikosteroidima, osobito kod intersticijske bolesti plu-

Laboratorijski testovi pomažu u postavljanju dijagnoze polimiozitisa/dermatomiozitisa obuhvaćaju nalaze mišićnih enzima i faktora, te nalaze specifičnih autoantitijela.

atin kinaze. Osim polimiozitisa/dermatomiozitisa uzroci povišenih vrijednosti mogu biti: mišićna distrofija, fizički rad, injekcije glukokortikoida i ACTH, tetanus, akutni hepatitis, infarkt miokarda, hemolitička anemija, neoplazme i trovanje organofosfatima (1,4).

Povišene vrijednosti asparat amnotransferaze, alanin aminotransferaze, laktat dehidrogenaze - enzima koji nisu specifični za mišićno tkivo kod miozitisa često dobro koreliraju s povišenim vrijednostima kreatin kinaze, a kod bolesnika koji imaju normalne vrijednosti kreatin kinaze mogu pomoći u dijagnostici i praćenju miozitisa (1).

Mioglobin je još jedan faktor čije povišene vrijednosti mogu biti pokazatelj oštećenja mišićnog tkiva, jednake je osjetljivosti kao i kreatin kinaza, a visoke vrijednosti u plazmi mogu dovesti do akutnog bubrežnog zatajenja (1).

ća, prilikom koje bolesnici s pozitivnim autoantitijelima imaju bolji odgovor na inicijalnu terapiju, ali imaju češće relapse, nego oni s negativnim nalazima. Anti Jo-1 antitijelo usmjereno je na histidil-tRNA sintetazu, enzim koje je djelomično odgovoran za vezanje tRNA na ribosome (rRNA) (11). Anti Jo-1 antitijela su visoko specifična za polimiozitis, učestalost im je značajno veća nego u dermatomiozitisu, rijetko su pozitivna kod djece, pokazuju veću učestalost kod podskupine polimiozitisa obilježenog intersticijskom plućnom bolesti, artritisom i vrućicom (8,9,11). Dokazano je da titar anti-Jo-1 autoantitijela uvelike korelira sa serumskom razinom kreatin kinaze kao i aktivnošću bolesti (osobito zglobovi i mišići) što ukazuje da nazočnost i titar ovih antitijela može pomoći u predviđanju tijeka bolesti i odgovora na terapiju (9,11).

Anti Mi-2 antitijela usmjerena su na nuklearni kompleks antigena koji čine najmanje 7 proteina uključenih u proces transkripcije (helikaza protein) (10). Smatra se da su ova antitijela serološki marker dermatomiozitisa. Povezana su s kutanim lezijama u dermatomiozitisu, uključujući Gottronove papule, heliotropni osip, kutikularno prerastanje i osip na vratu, leđima i ramenima. Postoji povezanost između izlaganja UV zračenju na početku miozitisa i nastanka anti-Mi-2 antitijela, sugerirajući utjecaj okolišnih faktora na razvoj autoimunosti (8,10). Također, pozitivna su u manje od 20% bolesnika s miozitisom, a utvrđena je i njihova povezanost s nekrotizirajućom miopatijom (obilno nekrotično

Tablica. Pregled autoantitijela kod polimiozitisa/dermatomiozitisa  
Table. Survey of autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis

Autoantitijela - miozitis specifična	Ciljni antigen	Klinička slika	Učestalost (PM/DM)
Anti-Jo-1	histidil	antisintetaza sindrom	11-33%
Anti-PL-7	treonil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-PL-12	alanil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-EJ	glicil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-OJ	izoleucil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-KS	asparaginil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-Ha	tirozil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-Zo	fenilalanil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-SRP	RNA-proteinski kompleks u citoplazmi	akutna nekrotizirajuća miopatija	5%
Anti-Mi-2	helikaza proteini Mi-2 $\alpha$ & Mi-2 $\beta$	dermatomiozitis odraslih i djece	<10%
Anti-p155/140	p155 za TIF-1 $\gamma$ , p140 za TIF-1 $\alpha$	dermatomiozitis odraslih i neoplazme	13-29%
Anti-p140	NXP-2-transkripcija i metabolizam RNA	dermatomiozitis djece i kalcinoza	23%
Anti-SAE	SAE - post translacijska modifikacija	dermatomiozitis odraslih i neoplazme	5%
Anti-CADM-140	MDA5 - nespecifična imunost na virusne infekcije	dermatomiozitis odraslih, neoplazme, brzoprogresivna intersticijska plućna bolest	
Anti-SUMO-1	SUMO-1	dermatomiozitis odraslih, intersticijska plućna bolest	
Autoantitijela - povezana s miozitisom	Ciljni antigen	Klinička slika	Učestalost (PM/DM)
Anti-PM-Scl	polipeptidni nukleolarni i nukleoplazmatski kompleks od 11-16 polipeptida, najčešći antigeni PM-Scl 75 i 100 polipeptidi	polimiozitis i/ili sistemska skleroza (preklapanje)	
Anti-UI PNP/Anti-U3 RNP	U1/U3 nRNP	miješana bolest vezivnog tkiva	
Anti-SSA	hY RNP peptid	polimiozitis, sindrom preklapanja SLE i Sjögrenovog sindroma	30%
Anti-SSB	terminacijski faktor za RNA polimerazu III	preklapanje SLE i Sjögrenovog sindroma	
Anti-Ku	tiroidni autoantigen G22P1	preklapanje sistemske skleroze i polimiozitisa	

mišićno tkivo bez drugih tipičnih obilježja miozitisa, prepunjenost kapilara) (1,8,10). Miozitis kod ovih bolesnika ima akutni početak, dobro odgovora na liječenje i prognoza je dobra.

Anti-SRP antitijela usmjerena su na RNA-proteinski kompleks koji se sastoji od 6 proteina i 300-nukleotid RNA molekule. Bolesnici s pozitivnim anti-SRP antitijelima imaju akutni polimiozitis uz zahvaćanje srca, loš odgovor na liječenje i lošu prognozu (1,7).

Novija miozitis-specifična antitijela obuhvaćaju: anti-155/140 antitijelo, otkriveno 2006, često pozitivno i visoko specifično za dermatomiozitis, ali ne i za polimiozitis, nije isključivo ograničeno na bolesnike s der-

matomiozitisom i povezano je s povećanim rizikom za razvoj neoplazmi različitog tipa kod bolesnika s dermatomiozitisom. Usmjereno je na transkripcijske intermedijarne faktore - p155 na TIF-1 $\gamma$ , p140 na TIF-1 $\alpha$  (oba antigena imaju ulogu u karcinogenezi - TIF-1 $\gamma$  je regulator supresije za TGF- $\beta$ , TIF-1 $\alpha$  sprječava razvoj neoplazme jetre inducirane retinoičnom kiselinom u mišjim lab. modelima, također njegova visoka ekspresija otkrivena je kod karcinoma dojke i povezana je s lošom prognozom) (12,13); anti-CADM-140 antitijelo pronađeno u oko 20% bolesnika s klinički amio-patskim miozitisom i kožnim obilježjima dermatomiozitisa, uz povećan rizik od intersticijske plućne bolesti (upućuje na moguću po-



vezanost s urođenim imunološkim odgovorom na viruse) (6); anti-Zo antitijelo usmjereno na fenilalanil-tRNA sintetazu pronađeno je prvo u slučaju s miozitisom i intersticijskom bolesti pluća te je od tada je pronađeno još kod tri bolesnika s klasičnim obilježjima antisintetaza sindroma (14); anti-MJ antitijelo povezano s dermatomiozitisom. Anti-SUMO-1 antitijelo pronađeno kod bolesnika s dermatomiozitisom uz teško zahvaćanje kože i intersticijskom bolesti pluća (1); anti-Ha antitijelo je pronađeno u samo jednog bolesnika koji se klinički prezentirao intersticijskom bolesti pluća i miozitisom (7). Nazočnost anti-200/100 antitijela povezuje se s imunoposredovanom nekrotizirajućom miopatijom uz opasku da je 63 % ovih bolesnika uzimalo statine.

### Zaključak

Otkriće novih autoantitijela pomaže u kliničko-serološkoj klasifikaciji miozitisa, ukazuje na moguću tijek bolesti, razvoj komplikacija, ali i odgovor na primjenu terapije. Postoji potreba za razvijanjem komercijalnih dijagnostičkih testova koji bi u rutinskom radu omogućili raniju i točniju dijagnozu i ranije liječenje. Ovaj kratki

Spektar autoantitijela povezanih s polimiozitisom/dermatomiozitisom nalaze se u oko 20-50% bolesnika, ali također su nazočna i kod drugih upalnih bolesti vezivnog tkiva bez miozitisa, čine ih: anti-PM-Scl, anti-U1 RNP/anti U3 RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-5bKDa, anti-hPMS1 i anti-Ku antitijela (1,4,9). Anti-PM-Scl je karakteristično za preklapanje polimiozitisa i sistemske skleroze, anti-snRNP za miješanu bolest vezivnog tkiva, anti-Ku za sindrom preklapanja sistemske skleroze i polimiozitisa (1,7,15). Anti-SSA antitijelo je najčešće pozitivno kod miozitisa u oko 6-37% bolesnika, često je udruženo s pozitivnim anti-Jo1 antitijelima, a također je često pozitivno kod sindroma preklapanja sistemskog eritemskog lupusa i Sjögrenovog sindroma (1,7).

pregled obuhvaća osnove laboratorijske dijagnostike polimiozitisa/dermatomiozitisa koja pomaže pri postavljanju dijagnoze i praćenju bolesnika. Važno je istaknuti da sve laboratorijske nalaze uvijek treba promatrati u sklopu kliničke slike i drugih pretraga te na temelju integracije rezultata donositi odluke o dijagnozi i/ili liječenju.

### Literatura

1. Lundberg IE, Vencovsky J, Dani L. Polymyositis, dermatomyositis, inflammatory diseases of muscle and other myopathies. U: *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. London: BMJ Publishing Group Ltd. 2009;297-313.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-347. (first two parts)
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:403-407. (second two parts)
4. Dalakas MC, Hohfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971.
5. Griggs RC. The current status of treatment for inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66(Suppl):S30-32.
6. Kaji K. et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology* 2007;46:25-28.
7. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology* 2009; 48:607-612.
8. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:196.
9. Tzioufas AG. Antisynthetase syndrome. *Orphanet encyclopedia* November 2001.
10. Seelig HP, Moosbrugger I, Ehrfeld H. et al. The major dermatomyositis-specific Mi-2 autoantigen is a presumed helicase involved in transcriptional activation. *Arthritis Rheum* 1995;38:1289.
11. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:472.
12. Targoff IN. et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682-3689.
13. Fujimoto M. et al. Myositis specific anti-155/140 autoantibodies target transcriptional intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2011 Oct doi:10.1002/art.33403.
14. Betteridge Z, Gunawardena H, North J. et al. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology* 2007;46:1005.
15. Jablonska S, Blaszyk M. Scleromyositis (scleroderma/polymyositis overlap) is an entity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:265.

Klinički zavod za neuromuskulatorne bolesti ♦ Klinika za neurologiju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za neuromuskulatorne bolesti i kliničku elektromioneurografiju  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## ELEKTROMIONEUROGRAFIJA U DIJAGNOSTICI UPALNIH I NEUPALNIH MIOPATIJA ELECTROMYONEUROGRAPHIC STUDY IN INFLAMMATORY AND NONINFLAMMATORY MYOPATHIES

Marija Žagar

### Sažetak

Elektromioneurografija (EMNG) je korisna metoda u dijagnozi miopatija. Potencijali motoričkih jedinica su niske amplitude, polifazičnog oblika i kratkog trajanja i mogu biti prisutni u različitom stupnju kod raznih vrsta miopatija. Pri ispitivanju su važne četiri komponente: morfologija akcijskih potencijala, spon-

tana aktivnost, insercijska aktivnost i rekrutacija. Miopatije udružene s fibrilacijama se obično nalaze kod upalnih miopatija i kod nekroze mišićnih vlakana. Iako nema specifičnog nalaza za određeni poremećaj ili uzrok, kombinacija navedenog može upućivati na određeni tip miopatije.

### Ključne riječi

elektromioneurografija, upalne i neupalne miopatije

### Summary

Electromyoneurographic (EMNG) study is very useful in diagnosis of myopathy. Motor unit action potentials are low-amplitude, polyphasic and short duration and can be present to variable degree in different type of myopathies. Four components of needle EMG provide important information; morphology of motor unit action

potentials, spontaneous activity, insertional activity and recruitment. Myopathy associated with fibrillations usually have components of inflammation and necrosis. Although there are no EMG findings for a specific disorders or cause, the combined patterns of findings may be characteristic of certain types of myopathy.

### Keywords

electromyoneurographic study, inflammatory and noninflammatory myopathies

### Uvod

Elektromiografija (EMG), u punom opsegu elektromioneurografija (EMNG) je elektrodijagnostička metoda kojom se ispituje električna aktivnost mišića i provodljivost perifernih živaca. U svakodnevnom radu u EMNG laboratoriju je znatno više bolesnika kod kojih su oštećena živčana vlakna koja inerviraju mišiće, a manje s primarnim bolestima mišića. Rad u EMNG laboratoriju se odvija tako da se prije elektrodijagnostičke obrade uzimaju anamnestički podaci i učini neurološki pregled. Važan je pregled mišićne snage, trofike mišića, eventualno prisutnost fascikulacija, bolnost mišića na dodir. Treba ispitati da li postoji oštećenje osjeta te miotatske i kožne reflekse. Ako postoje ti simptomi, koja je njihova distribucija.

Nakon kliničkog pregleda radi se odabir mišića za analizu; proksimalnih, distalnih, na nogama, rukama,

samo lokalizirano ili se analiziraju reprezentativni mišići. Pretraga se radi se iglenom elektrodom, potrebna je suradnja bolesnika kod ispitivanja. Analiza brzina provodljivosti perifernih živaca radi se s površnim elektrodama. Nalazi EMG s površnim elektrodama nisu dovoljno precizni za detaljniju obradu bolesnika sa sumnjom na miopatiju. Primarne bolesti mišića su teže područje za elektromiografičara.

Kod zdravih mišića i perifernih živaca, kod insercije iglene elektrode dobije se kratka insercijska aktivnost. U relaksaciji je električna tišina. Pri djelomičnoj kontrakciji gleda se oblik pojedinih potencijala, a pri maksimalnoj kontrakciji dobije se u zdravom mišiću gusti uzorak sastavljen od normalnih potencijala, po obliku, amplitudi i dužini trajanja.

Kod oštećenja inervacije mišića ili kod tzv. neurogene ili neuralne lezije, dobije se prorjeđeni uzorak, a potencijali su širi i izbijaju bržom frekvencijom. Kod kroničnih oštećenja je amplituda potencijala povećana. Kod svježijih lezija, u relaksaciji, nakon 2-4 tjedna, registiraju se fibrilacije i pozitivni valovi. Na početku ispitivanja bolesnika zamolimo za blagu kon-

trakciju da se dobije nekoliko potencijala i tada gledamo oblik, amplitudu i trajanje pojedinih potencijala, a nakon toga se traži maksimalna kontrakcija pri čemu se aktiviraju sve motorne jedinice, gleda se gustoća uzorka, oblik potencijala i način rekrutiranja. U potpunoj relaksaciji gleda se da li postoje fibrilacije i pozitivni valovi.

### EMG nalaz kod miopatija

Kod miopatija, je već u kliničkom nalazu zahvaćenost pretežno proksimalnih mišića, a rijetko distalnih npr. kod nekih nasljednih miopatija. Pri ispitivanju pozornost se obraća na oblik potencijala motornih jedinica, način rekrutiranja, spontanu i insercijsku aktivnost.

#### Oblik potencijala kod miopatija

Tipični miopatski potencijali su niske amplitude, polifazičnog oblika, kratkog trajanja. Iako su tipični za miopatiju, mogu se vidjeti i kod nekih drugih stanja, npr. kod bolesti neuromuskularne sinapse (miastenija gravis, Lambert-Eaton miastenički sindrom) ili kod rane reineracije nakon teških ozljeda perifernih živaca.

Ponekad se dobije mješani uzorak, gdje uz niskovoltazne potencijale postoji dosta normalnih potencijala, pa možemo govoriti o blaže izraženoj miopatiji uz normalnu aktivnost.

Kod neuromiopatija su prisutni niskovoltazni polifazični potencijali kraćeg trajanja i visoko voltazni potencijali dužeg trajanja.

#### Rekrutiranje potencijala

U usporedbi sa zdravim mišićima, rekrutiranje, pojavljivanje potencijala kod miopatija je brže (relativno veći broj motornih jedinica se mora aktivirati da bi

se postigla snaga). S bržim rekrutiranjem frekvencija izbijanja potencijala je normalna. Kod teških kroničnih miopatija se naglo rekrutiranje gubi. Sporije rekrutiranje potencijala se vidi kod neurogenih lezija.

#### Spontana aktivnost

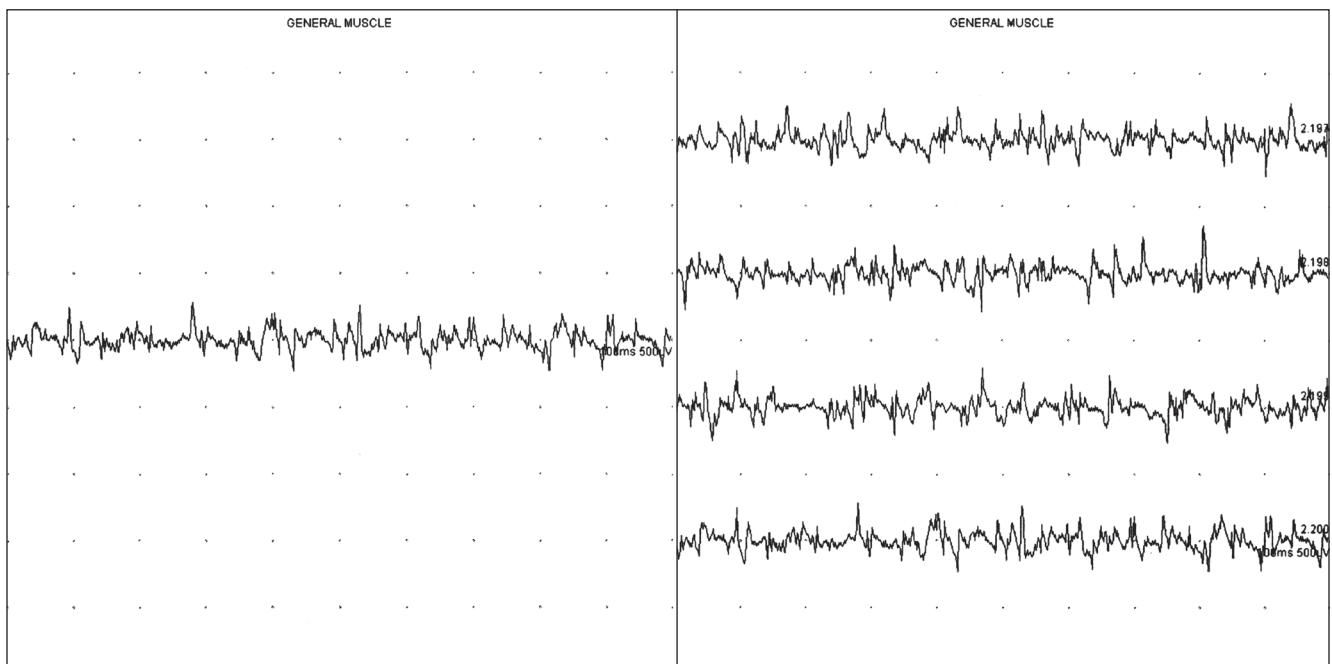
U zdravom mišiću, u relaksaciji, nema električne aktivnosti, dobije se ravna crta i tišina.

Fibrilacije su potencijali mišićnih vlakana koja su denervirana, koja su izgubila vezu sa živčanim vlaknima koja ih inerviraju zbog strukturalnih ili metaboličkih procesa. Najčešće se javljaju kod neurogenih oštećenja kao tzv. denervacijski potencijali. Fibrilacije se ponekad nalaze i kod miopatija. Miopatski uzorak s fibrilacijama se viđa kod upalnih nekrotizirajućih miopatija kao i kod brže progresivnih mišićnih distrofija. Uz fibrilacije se rijetko mogu naći i pozitivni valovi.

#### Insercijska aktivnosti

Produžena insercijska aktivnost se kao i spontana aktivnost javlja kod iritabilnih mišićnih vlakana, kad je oštećena mišićna membrana ili motorna aksolema (denervacija, mišićna nekroza) ili ako je poremećaj između njih. Difuzna prolongirana aktivnost se nalazi kod mionija, kao tzv. mionona izbijanja. Vrlo rijetko

Slika. EMG uzorak kod miopatija  
Figure. EMG pattern in myopathies



Tablica. EMG nalaz kod raznih vrsta miopatija  
Table. EMG findings in various myopathies

Normalni nalaz	Miopatski uzorak s fibrilacijama	Miopatski uzorak bez fibrilacija	Samo fibrilacije	Miotona izbijanja
- metaboličke miopatije	- upalne miopatije	- mišićne distrofije - sporo progresivne (FSH, kongenitalne)	- upalne miopatije	- miotonije
- mitohondrijske miopatije	- mišićne distrofije - brže progresivne (distrofinopatije)	- kongenitalne miopatije		- razne vrste kanalopatija
- endokrine miopatije (steroidne)	- "critical illness" miopatija	- toksične miopatije (statini, alkohol)		

se kod insercije elektrode mogu naći "kompleksni potencijali visokofrekventnog izbijanja" koja su slična miotonim izbijanjima.

### Neurografska analiza

Neurografska analiza uključuje analizu brzina motorne i senzorne provodljivosti, određivanje amplitude i oblika potencijala dobivenih električnom stimulacijom živca. Iako su brzine provodljivosti kod miopatija uredne, potrebno je ispitati jedan motorni i jedan senzorni živac na ruci i na nozi. Evocirani mišićni potencijal (M-potencijal) može biti niži, ali kako je miopatija češće proksimalna, a neurografija se radi distalnije onda i M-potencijal ne mora biti znatnije snižen.

Na tablici je prikazano kako kod raznih vrsta miopatija s EMG miopatskim uzorkom i kombinacijom s ili bez fibrilacija može pomoći u diferenciranju o kojoj se vrsti miopatije radi, ali nalaz nisu strogo specifični.

Miopatski uzorak s fibrilacijskim potencijalima se najčešće nalazi kod upalnih miopatija. Upalne mi-

opatije pod terapijom imaju rijetko fibrilacije. Fibrilacije se mogu naći i kod brže progresivnih mišićnih distrofija.

Miopatije izazvane statinima imaju rijetko fibrilacije.

EMG miopatski uzorak bez fibrilacija se najčešće vidi kod neupalnih miopatija bez mišićnih nekroza, uključujući i metaboličke miopatije kao i upalne miopatije koje su pod terapijom. Tu je još većina kongenitalnih, endokrinih, mitohondrijskih miopatija te neke sporije progresivne mišićne distrofije npr. facioskapulohumeralna mišićna distrofija.

Ima miopatija u kojima je EMG nalaz normalan kao što je u nekim metaboličkim i endokrinim miopatijama (i steroidnim) zbog očuvanog integriteta većine mišićnih vlakana pa su i potencijali motornih jedinica održane amplitude, trajanja i oblika. Oko 20% endokrinih miopatija ima EMG uredan Tako, normalni EMG ne isključuje miopatiju.

### EMG nalaz kod upalnih miopatija (polimiozitis, dermatomiozitis)

U aktivnoj fazi bolesti uz miopatski uzorak prisutne su fibrilacije i povećana insercijska aktivnost. Fibrilacije mogu biti mjestimično jače ili slabije prisutne pa je potrebna detaljnija analiza, što znači više mišića, na više mjesta. Skoro svi bolesnici s akutnom upalnom bolešću mišića imaju fibrilacije. Najčešće se nalaze u proksimalnim mišićima, a ako ih nema treba pogledati paravertebralne mišiće.

Nakon uključivanja terapije, u kliničkom poboljšanju, fibrilacije se postupno gube, ali se u recidivu bolesti ponovno javljaju.

Kod pogoršanja bolesti fibrilacije mogu biti od koristi u procjenjivanju da li se radi o recidivu upalne bolesti mišića ili se radi o steroidnoj miopatiji.

Opisane su fibrilacije i izbijanja slična miotonim izbijanjima kod teške miopatije uzrokovane statinima.

Kad se bira mjesto za biopsiju mišića važno je odabrati mišić koji je zahvaćen, a da nije zahvaćen to-

liko da prevladava vezivo i fibrotične promjene. Dobro mjesto je EMG nalaz s miopatskim uzorkom s fibrilacijama, a za biopsiju se bira kontralateralni mišić (da se ne dobiju artefakti zbog povrede igla elektrodom). Neki autori više preporučuju biopsiju deltoideusa nego kvadricepsa.

Podudarnost EMG i biopsije mišića za miopatiju je od 70-95%.

Osim standardne EMG analize, kada su nalazi granični ili ih se ne može ih se interpretirati, postoje i kvantitativni EMG, koji traži dodatni softver, gdje se analiziraju pojedinačni potencijali i to obzirom na amplitudu, trajanje, oblik. Single-fiber EMG se radi kad postoji sumnja na poremećaj na nivou neuromuskularne sinapse, za miopatiju nema specifičnog nalaza. Kod sumnje na poremećaj neuromuskularne sinapse treba učiniti barem test repetitivne stimulacije živca.

### Zaključak

EMG je vrlo korisna metoda u postavljanju dijagnoze miopatije. EMG detektira miopatiju u kojoj se javlja nekroza mišićnih vlakana. Potencijali motornih jedini-

ca su niski, polifazični, kraćeg trajanja. Kod akutnih upalnih miopatija i brže progresivnih mišićnih distrofija se uz miopatski uzorak nalaze se i fibrilacije. Ima i miopatija u



kojima je EMG nalaz normalan kao što je u nekim metaboličkim i endokrinim miopatijama (i steroidnim). EMG miopatski uzorak je sličan kod više vrsta miopatija, pa je

najčešće potrebna daljnja obrada u smislu biopsije mišića ili molekularne dijagnostike. Za EMG analizu treba koristiti iglene elektrode, površne nisu dovoljno osjetljive.

## Literatura

1. Fuglsang-Frederiksen A. The role of different EMG methods in evaluating myopathy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1173-89.
2. Lacomis D. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected myopathy. *Neurol Clin* 2012;30:641-660.
3. Chad D. Inflammatory myopathies. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro EB, eds. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 2002:1169-1180.
4. Al-Shehlee A, Kaminski HJ, Ruff RL. Endocrine myopathy and muscle disorders related to electrolyte disturbance. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro EB, eds. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 2002:1187-1203.
5. Katirji B. Electromyography in clinical practice: a case study approach / Bashar Katirji. 2nd ed. Includes bibliographical references and index. Mosby/Elsevier 2007:302-320.
6. Dimachkie MM, Barohn RJ. Idiopathic Inflammatory Myopathies. In: Pourmand R, ed. *Immune-Mediated Neuromuscular Diseases*. *Front Neurol Neurosci* Basel: Karger. 2009;26:126-146.
7. Lyu RK, Cornblath DR, Chaudhry V. Incidence of irritable electromyography in inflammatory myopathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 1999 Dec;1(2):64-7.
8. Meekins GD, So Y, Quan D. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine evidenced-based review: use of surface electromyography in the diagnosis and study of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2008 Oct;38(4):1219-24.
9. Dimberg EL. The office evaluation of weakness. *Semin Neurol* 2011 Feb;31(1):115-30.
10. Fuglsang-Frederiksen A, Pughdahl K. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol* 2011 Mar;122(3):440-55. Epub 2010 Jul 31.
11. Gilchrist JM, Sachs SG. Electrodiagnostic studies in the management and prognosis of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2004;29:165-90.
12. Nandedkar SD, Sanders DB. Simulation of myopathic motor unit action potentials. *Muscle Nerve* 1989;12:197-202.
13. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011 Mar;63(3):713-21. doi: 10.1002/art.30156.
14. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011 May;10(3):373-87. Epub 2011 Feb 23. Review.

Klinički zavod za patologiju "Ljudevit Jurak"  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## PATOLOGIJSKA DIJAGNOZA IDIOPATSKIH UPALNIH MIOPATIJA PATHOLOGY DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

Leo Pažanin

### Sažetak

Idiopatske upalne miopatije predstavljaju skupinu imunološki posredovanih bolesti uzrokovanih upalnim promjenama skeletnog mišića koje mogu dovesti do njezova ireverzibilnog oštećenja. Na temelju kliničkih, histoloških i imunoloških obilježja razlikujemo tri zasebna entiteta, a to su dermatomiozitis, polimiozitis i miozitis inkluzijskih tjelešaca. Za definitivnu potvrdu dijagnoze idiopatskih upalnih miopatija treba napraviti histološku,

histokemijsku, imunohistokemijsku i elektronsko-mikroskopsku analizu odgovarajućeg biopsijskog uzorka skeletnog mišića. Međutim, unatoč iscrpnoj morfološkoj analizi razlikovanje ovih bolesti nije uvijek očito te je za postizanje konačne dijagnoze često ključna kliničko-patološka korelacija. U ovom su članku detaljno opisana morfološka obilježja idiopatskih upalnih miopatija i njihova povezanost s patogeneom patoloških zbivanja.

### Ključne riječi

miozitis, upalna miopatija, patologijska dijagnoza

### Summary

The idiopathic inflammatory myopathies represent a group of immunologically mediated diseases characterized by inflammation of skeletal muscle potentially leading to irreversible damage. On the basis of clinical, histological and immunological features dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion-body myositis are recognized as separate entities. A definitive diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies requires detailed his-

tological, histochemical, immunohistochemical and electron-microscopic analysis of adequate muscle biopsy sample. However, in spite of thorough morphological analysis distinction of these disorders is not always straightforward and a close clinicopathological correlation is often essential to reach a correct diagnosis. Detailed morphological features of idiopathic inflammatory myopathies and their relationship to pathogenesis is outlined.

### Keywords

myositis, inflammatory myopathy, pathology diagnosis

### Uvod

Idiopatske upalne miopatije su rijetke, stečene, imunološki posredovane bolesti mišića kod kojih upalni proces dovodi do razaranja mišićnih vlakana što, ukoliko se proces ne zaustavi, u konačnici dovodi do njihove zamjene vezivnim tkivom. Na temelju kliničkih, patohistoloških i imunopatogenetskih obilježja razlikujemo po-

limiozitis, dermatomiozitis i sporadični miozitis inkluzijskih tjelešaca (s-IBM, od eng. *sporadic inclusion body myositis*) (1). Patohistološki su idiopatske upalne miopatije obilježene upalnim infiltratima limfocita, nekrozom i regeneracijom mišićnih vlakana, a u dugotrajnim slučajevima endomizijskom i perimizijskom fibrozom (2).

### Biopsija mišića

Za potvrdu dijagnoze idiopatske upalne miopatije potrebno je napraviti biopsiju mišića pri čemu je prijeko potrebno paziti na izbor mišića te na kvalitetu biopsijskog uzorka. Samo kvalitetan biopsijski uzorak omogućuje potvrdu dijagnoze. U protivnom se bolesnik nepotrebno podvrgava invazivnom dijagnostičkom postupku.

Biopsiju bi, ako je to moguće, trebalo napraviti prije početka liječenja. Za nju se bira mišić koji je zahvaćen patološkim procesom i koji je lako dostupan, a to je kod proksimalne raspodjele mišićne slabosti deltodini mišić ili četveroglavi bedreni mišić (m. vastus lateralis). Za biopsiju nisu pogodni izrazito atrofični mišići ni oni na kojima je unazad mjesec dana napravljena elektromi-

ografija. Odgovarajući bioptički uzorak predstavlja valjkasti isječak mišića dužine 1,5-2 cm i promjera 0,5-0,7 cm. Uzorak mora biti dovoljno velik jer se iz njega moraju napraviti brojni rezovi za histološku, histokemijsku (Gomori tri krom, SDH, NADH, COX, kiselu fosfataza, kongo crvenilo, ATP-aza), imunohistokemijsku (MHC tip I, MAC, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, amiloid  $\beta$ , tau, ubikvitin) i kada je to potrebno elektronskomikro-

### **Etiopatogeneza**

Molekularna je osnova idiopatskih upalnih mio-patija, kao i drugih autoimunih reumatskih bolesti, složena što doprinosi razlikama u kliničkoj slici, težini bolesti te histopatološkom fenotipu (3). Sudeći prema sadašnjim spoznajama, idiopatske upalne mio-patije posredovane su različitim imunološkim mehanizmima što upućuje na to da se radi o različitim bolestima.

Pretpostavlja se da je polimiozitis posredovan staničnim imunološkim odgovorom usmjerenim na antigene samih mišićnih vlakana. Bitan preduvjet imunološkog međudjelovanja antigenih peptida mišićnih vlakana i citotoksičnih T-limfocita ekspresija je antigena tkivne histokompatibilnosti tipa I (MHC, od eng. *major histocompatibility antigens*) koji antigene peptide donose na površinu stanice i tu ih predočuju citotoksičnim (CD8+) T limfocitima (3). Pretpostavljeni citotoksični učinak T stanica još uvijek je prijeporan jer do sada nisu otkriveni za mišićne stanice specifični antigeni (4).

### **Patohistološka slika**

Razlika u gore opisanim imunološkim mehanizmima odražava se u raspodjeli i sastavu upalnog infiltrata u skeletnom mišiću. Zbog toga histokemijski i imunohistokemijski obrađena biopsija mišića ima ključnu ulogu u dijagnozi upalnih mio-patija jer omogućuju imunofenotipizaciju upalnog infiltrata te često, ali ne i uvijek, prepoznavanje tih razlika (10).

Histološkom slikom kod polimiozitisa i s-IBM-a prevladavaju endomizijski infiltrati CD8 pozitivnih, citotoksičnih T-limfocita i makrofaga koji okružuju, invadiraju i razaraju mišićna vlakna od kojih su pojedina nenekrotična te pokazuju ekspresiju antigena tkivne histokompatibilnosti tipa I (MHC, od eng. *major histocompatibility antigens*) (3,11). U normalnom mišiću MHC tip I antigeni nalaze se samo na krvnim žilama dok se kod idiopatskih upalnih mio-patija nalazi njihova sarkolemalna ekspresija na nenekrotičnim i nekrotičnim mišićnim vlaknima (5). Ovo je vrlo karakterističan nalaz za miozitis, osobito polimiozitis i s-IBM, a može biti prisutan čak i kada nema upalnog infiltrata te se može smatrati gotovo dijagnostičkim obilježjem bolesti (4). B limfociti su malobrojni i smješteni oko perimizijskih krvnih žila ili ih nema (5,11). Prisutnost staničnog upalnog infiltrata s invazijom nenekrotičnih vlakana smatra se preduvje-

skopsku analizu. Veličina je uzroka osobito važna kod idiopatskih upalnih mio-patija kod kojih su patološke promjene žarišne te je vjerojatnije da malim uzorkom neće biti obuhvaćene. Bioptički se uzorak tijekom izrezivanja iz mišićne mase ni na koji način ne smije traumatizirati gnječenjem, istezanjem i sličnim postupcima što dovede do nastanka artefakata koji otežavaju ili onemogućuju patohistološku analizu.

Za razliku od polimiozitisa, dermatomiozitis je mikrovaskulopatija uzrokovana humoralnim imunološkim odgovorom usmjerenim na antigene endotela endomizijskih kapilara. Aktivacija komplemента dovodi do stvaranja i odlaganja C5b-9 (MAC, od eng. *membrane attack complex*) u stijenci kapilara što uzrokuje nekrozu kapilara i posljedične ishemijske promjene mišića (5).

Pretpostavlja se da je s-IBM degenerativna mio-patija sa sekundarnom upalom (6-7). Otpornost na liječenje steroidima i imunomodulatorima govori protiv autoimune prirode ove bolesti i upućuje na značaj neimunih patogenetskih mehanizama (8). Pretpostavka je da nakupljanje APP-a (APP, od eng. *amyloid precursor protein*) i  $\beta$ -amiloidnog proteina, zajedno sa starenjem unutarstaničnog okoliša, ima ključnu patogenetsku ulogu (9). Upitno je može li  $\beta$ -amiloidni protein služiti i kao antigen te dovesti do aktivacije citotoksičnih limfocita.

tom za postavljanje dijagnoze polimiozitisa iako nema dovoljno istraživačkih dokaza koji bi potvrdili dijagnostički značaj ovog histopatološkog obilježja (7).

Kod dermatomiozitisa se histološki nalaze perivaskularni/perimizijski mononuklearni stanični infiltrati kojim prevladavaju pomoćnički CD4+ T limfociti, ponekad s B limfocitima i makrofagima (3). Aktivacija komplemента dovodi do stvaranja i odlaganja C5b-9 (MAC, od eng. *membrane attack complex*) u stijenci kapilara s posljedičnom nekrozom kapilara (5). Ovi depoziti u stijenci kapilara mogu se prikazati imunofluorescencijom. Zbog nekroze njihova gustoća kod dermatomiozitisa, ali ne i polimiozitisa/IBM-a, može biti smanjena. Kvantitativne morfološke studije pokazuju da je žarišno smanjenje gustoće kapilara jedna od ranijih morfoloških promjena kod dermatomiozitisa (12). Osim toga, zbog oštećenja endotela i posljedičnih intravaskularnih tromboza nastaje ishemijsko oštećenje ili mali infarkti mišićnog tkiva (11). Za dermatomiozitis, osobito dječji oblik, patognomonična je tzv. perifascikularna atrofija koja je karakterizirana prisutnošću atrofičnih mišićnih vlakna na periferiji mišićnih snopova. Perifascikularna atrofija nije selektivna i zahvaća oba tipa mišićnih vlakana. Uzrok perifascikularne atrofije najvjerojatnije je

oštećenje mikrocirkulacije na periferiji snopova mišićnih vlakana (6). Ova se promjena ne nalazi ni kod polimiozitisa ni kod s-IBM-a (11). Perifascikularna atrofija je kasno morfološko obilježje dermatomiozitisa i nalazi se samo u 50% oboljelih odraslih osoba kojima je biopsija mišića napravljena u ranijoj fazi bolesti (12). Kod dermatomiozitisa se elektronskomikroskopski u endotelu gotovo uvijek nađu tubuloretikularne inkluzije kojih nema ni kod polimiozitisa ni kod s-IBM-a (11).

Kod s-IBM-a se uz ranije opisani upalni infiltrat nalaze i male skupina atrofičnih vlakana koje oponašaju neurogenu mišićnu atrofiju. Važno dijagnostičko obilježje s-IBM-a jesu autofagolizosomske vakuole u sarkoplazmi koje su obrubljene bazofilnim zrcima (eng. *rimmed vacuoles*). Njihova je učestalost iznimno raznolika te se nalaze u 2-70% mišićnih vlakana, a mogu biti smještene subsarkolemalno ili u središnjem dijelu mišićnog vlakna (1). Njihov nalaz međutim nije patognomoničan za s-IBM jer se nalaze i kod drugih miopatija kao što su, primjerice, okulofaringealna mišićna distrofija, ali u tim slučajevima nedostaje kronični upalni infiltrat. Bazofilna zrnca koja okružuju vakuole ultrastrukturno odgovaraju membranskim vrtlozima koji su povezani s 12-18 nm tubulofilamentima. Ovi se filamenti mogu naći i u jezgrama. Uz obrubljene vakuole kod s-IBM-a se nalaze i citoplazmatske i intranuklearne inkluzije. Citoplazmatske su inkluzije kongofilne i pokazuje imunoreaktivnost na  $\beta$ -amiloidni protein, ubikvitin, fosforilirani tau protein, presenilin-1, apolipoprotein E itd. (5). Intranuklearne filamentne inkluzije lakše se otkrivaju elektronskim mikroskopom. U pojedinim se slučajevima nalaze uzvojiti tubulofilamenti promjera 12-18 nm (11).

U skladu s Griggsovom odrednicama (13) dijagnoza s-IBM-a može se postaviti na temelju samih histopatoloških

obilježja, a to su: upalna miopatija s upalnom invazijom nenekrotičnih mišićnih vlakana, obrubljene vakuole i unutarstanične nakupine amiloida ili elektronskomikroskopski dokazano prisustvo tubulofilamenata. No postoje i bolesnici koji klinički imaju s-IBM, ali im od potrebnih histoloških obilježja nedostaju unutarstanične nakupine amiloida i tubulofilamenata. Jedno od mogućih pojašnjenja ovog nalaza jest i pretpostavka da se radi o patohistološkim obilježjima koja se javljaju u kasnijim fazama bolesti.

Kod svih triju upalnih miopatija upala dovodi do nekroze mišićnih vlakana. U ranoj je fazi sarkoplazma nekrotičnih mišićnih vlakana hipereozinofilna i zrnata, a jezgra je piknotična i karioreklična. Kasnije nekrotična mišićna vlakna postaju blijeda i vakuolirana te bivaju fagocitirana (miofagija). Kao i u drugim destruktivnim miopatijama, regeneracijska su vlakna karakterizirana velikim vezikularnim jezgrama s uočljivim jezgricama te bazofilnom sarkoplazmom. Nekrotična i regeneracijska mišićna vlakna bez ikakva su reda razbacana unutar snopova mišićnih vlakana (11). Nekrotična vlakna mogu biti pojedinačna ili u manjim skupinama (1). Kod polimiozitisa se češće nalaze pojedinačna nekrotična (*"single-fiber"* nekroze) ili regeneracijska vlakna dok se kod dermatomiozitisa češće nalaze male skupine nekrotičnih (mikroinfarkti) ili regeneracijskih vlakana (1).

#### Diferencijalna dijagnoza

Upalne promjene skeletnog mišića mogu se naći i kod mišićnih distrofija uključujući distrofinopatije, facioskapulohumeralnu mišićnu distrofiju i kongenitalnu mišićnu distrofiju uzrokovanu nedostatkom merozina. Dio ovih distrofija može se isključiti imunohistokemijskom analizom ekspresije odgovarajućih etiopatogenetski značajnih sarkolemalnih proteina. Upala isto tako može pratiti i toksične, nekrotizirajuće i metaboličke miopatije.

#### Zaključak

Iako se na prvi pogled čini da su patohistološke razlike između idiopatskih upalnih miopatija više nego jasne, to nije uvijek tako. Njihova se histopatološka obilježja često preklapaju, ponekad su oskudna ili nespecifična, ponekad lokalizacija infiltrata nije jasna ili je infiltrat i endomizijski i perimizijski (4). Intenzitet upalnog infiltrata također ne korelira s kliničkom slikom odnosno intenzitetom mišićne slabosti (3), a broj T limfocita u biopsijama bolesnika s miozitisom izrazito je varijabilan (4). Osim toga, zbog žarišne priro-

de upalnih promjena moguće je da se u klasičnim slučajevima polimiozitisa i dermatomiozitisa u biopsiji ne pronađu ni upalni infiltrati ni oštećena mišićna vlakna što predstavlja dijagnostički problem (3). Do 20% bolesnika s idiopatskim upalnim miopatijama nema upalnog infiltrata u prvoj biopsiji mišića što se pojašnjava žarišnom prirodom patoloških promjena (10). Zbog toga je za postavljanje dijagnoze često ključna tijesna kliničko-patološka korelacija i dobra suradnja liječnika kliničara i neuropatologa.

#### Literatura

1. Graham D, Lantos P, eds. *Greenfield's Neuro-pathology*. 7th ed. London, New York, New Delhi: Arnold. 2002.
2. Chinoy H, Lamb JA, Ollier WE, Cooper RG. Recent advances in the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Res Ther* 2011;13:216-25.

3. Grundtman C, Malmstrom V, Lundberg IE. Immune mechanisms in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. Review. *Arthritis Res Ther* 2007;9:208-20.
4. Lundberg IE, Grundtman C. Developments in the scientific and clinical understanding of inflamma-



tory myopathies. Review. *Arthritis Res Ther* 2008;10:220-30.

5. Phadke R, Holton J. Pathology and Biology of Inflammatory Myopathies. *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2007;7(2):20-2.

6. Karpati G, ed. *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases*. Basel: ISN Neuroapth Press. 2002.

7. Hengstman GJ, van Engelen BG. Poymyositis, invasion of non-necrotic muscle fibers, and the art of repetition. *Br Med J* 2004;329:1464-7.

8. Lundberg Ingrid E, Grundtman C. Developments in the scientific and clinical understanding of inflammatory myopathies. Review. *Arthritis Research & Therapy* 2008;10:220-30.

9. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: muscle-fiber molecular pathology and possible pathogenic significance of its similarity to Alzheimer and Parkinson disease brains. *Acta Neuropathol* 2008;116(6):583-95.

10. Paciello O, Papparella S. Histochemical and immunohistological approach to comparative neuromuscular disorders. *Folia Histochem Cytobiol* 2009;47(2):143-52.

11. Rosai J, ed. *Kirurška patologija*. 9. izdanje. Zagreb: Školska knjiga. 2010.

12. Hak A, de Paepe B, de Bleecker J, Tak P, de Visser M. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. *Neth J Med* 2011;69(10):410-21.

13. Griggs CR, Askanas V, Di Mauro S, Engel A, Karpati G, Mendell RJ. i surad. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-13.

Dječja bolnica Srebrnjak ♦ Srebrnjak 100 ♦ 10000 Zagreb

## NEINVAZIVNA SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI MIŠIĆA NON-INVASIVE IMAGING OF CHRONIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

Miroslav Harjaček

### Sažetak

Cilj svakog uspješnog dijagnostičkog postupka je postići što pouzdaniji rezultat u što kraćem vremenu, koristeći se pritom što manje invazivnom dijagnostikom. Neinvazivnim slikovnim pretragama možemo u mišiću utvrditi edem, kolekcije tekućina, infiltracije masnog tkiva, atrofiju, fibrozu i kalcifikate. Najosjetljivija neinvazivna slikovna dijagnostička metoda u današnjoj suvremenoj dijagnostici upalnih bolesti mišića je MR u T2 slikovnim prikazima sa supresijom masnog tkiva i/ili STIR prikazu. MR je vrlo korisna metoda i pri određivanju preciznog mjesta biopsije mišića. Nespecifičnost nalaza promjena na mišiću, dostupnost, cijena, kao i kontraindikacije za primjenu kod bolesnika s metalnim protezama ili pacemakerima, kao i način

izvođenja pretrage predstavljaju ozbiljna ograničenja te metode. Glavna prednost ultrazvuka mišića, u usporedbi s ostalim slikovnim metodama, je dostupnost i cijena pretrage. Pojačana vaskularnost mišića utvrđena pomoću PD-a korelira s dužinom trajanja miozitisa, a PD može biti i koristan za utvrđivanje pojačanog signala prokrvljenosti te isključivanje rupture mišića, bolesti poput cisticerkoze kao i apscesa mišića. Čini se da bi zbog dostupnosti i visoke osjetljivosti kvantitativni ultrazvuk s kontrastom (CEUS), metoda koja omogućuje procjenu pojačane vaskularnosti mišića u realnom vremenu, uz dodatak elastografije, uskoro mogao zauzeti važniju ulogu u potvrdi kliničke sumnje kronične upalne bolesti mišića.

### Ključne riječi

kronične upalne miopatije, dermatomiozitis, polimiozitis, magnetska rezonancija, ultrazvuk, elastografija, PET scan

### Summary

In patients with chronic inflammatory myositis noninvasive diagnostic modalities, such as magnetic resonance (MR) imaging, and ultrasonography (US), are able to demonstrate muscular edema, fluid collections, fatty infiltration, atrophy, fibrosis, and calcifications. Because MR imaging is sensitive to the presence of edema and offers better tissue differentiation, current MR imaging with fat suppressed T2-weighted techniques or STIR images appears to be more efficient than US in the diagnosis and management of inflammatory myopathies. MR imaging has also been proposed as a means to guide biopsy in an area of active disease, thereby reducing the problem of sampling error. These changes in signal intensity, howev-

er, are not specific for myositis. Although MR imaging is now the imaging modality of choice in this issue, reduced availability, patient discomfort, and exclusion of certain patients with indwelling metal objects, such as pacemakers, are disadvantages. The availability and ease of use of US makes it preferable to MR imaging. Real-time sonoelastography can be used for various musculoskeletal applications, but the clinical utility in diagnosis of myositis is yet to be established. On the other hand, the contrast-enhanced US is a feasible method for noninvasively demonstrating increased perfusion in the involved muscle groups, and most likely, will soon become preferable, noninvasive imaging method in patients with myositis.

### Keywords

chronic inflammatory myopathies, dermatomyositis, polymyositis, magnetic resonance, ultrasound, elastography, PET scan

### Uvod

Idiopatske upalne miopatije predstavljaju heterogenu skupinu akutnih, subakutnih i kroničnih bolesti skeletnih mišića. Zajedničko im je obilježje umje-

rena do teška progresivna mišićna slabost i miozitis, koji se razvijaju relativno sporo (tjednima i mjesecima). Na osnovi dobro definiranih kliničkih, histološ-

kih i imunopatoloških kriterija, kronične upalne mio-patije se dijele u tri osnovne skupine: dermatomiozitis, polimiozitis i miozitis s inkluzijskim tjelešcima. Kro-

nična upalna bolest mišića javlja se i u sklopu sindroma preklapanja i paraneoplastičkih sindroma kod odraslih bolesnika (1).

### Dijagnoza kroničnih upalnih bolesti mišića

Cilj svakog uspješnog dijagnostičkog postupka je postići što pouzdaniji rezultat u što kraćem vremenu, koristeći se pritom što manje invazivnom dijagnostikom. Za dijagnozu kroničnih upalnih mio-patija koristimo nekoliko osnovnih vrsta pretraga.. Manuelno testiranje mišića (MMT), koristi se za kvantifikaciju proksimalne mišićne slabosti, koja predstavlja dominantan simptom. Povećane koncentracije mišićnih enzima u serumu (CK, aldolaza, transaminaze), ukazuju na unutarstanični proces miocita, dok se promjena aktivacije mišića dokazuje elektromioneurografijom (EMNG). Biopsija mišića, kojom se utvrđuje prisutost

upalnih infiltrata, najvažnija je pretraga za potvrdu dijagnoze upalnih mio-patija, pri čemu priroda infiltrata, koja je nerijetko segmentalna, često zahtijeva serijske biopsije više različitih skupina mišića. Stoga se u današnje vrijeme sve više u dijagnostici koristi magnetska rezonancija, dok se druge neinvazivne dijagnostičke tehnike kao ultrazvuk ili funkcijske slikovne metode poput elastografije, rjeđe primjenjuju. CT je praktično napušten radi visoke doze zračenja. Neinvazivnim pretragama možemo u mišiću utvrditi edem, kolekcije tekućina, infiltracije masnog tkiva, atrofiju, fibrozu i kalcifikate (2,3).

### Neinvazivne slikovne dijagnostičke metode

#### Magnetska rezonancija (MR)

Najosjetljivija neinvazivna slikovna dijagnostička metoda u današnjoj suvremenoj dijagnostici upalnih bolesti mišića je MR u T2 slikovnim prikazima sa supresijom masnog tkiva i/ili STIR (eng. *short tau inversion recovery*) prikazu (slika 1) (4,5).

MR se koristi rutinski za potvrdu dijagnoze ili precizno određivanje mjesta biopsije. Današnja tehnologija omogućuje MR cijelog tijela, pa tako i preciznu

vizualizaciju distribucije svih zahvaćenih mišića (3). Intenzitet T2 signala odlično korelira s aktivnosti bolesti i mišićnom slabosti, te se MR sve više koristi i u monitoriranju razvoja bolesti i odgovora na primijenjenu terapiju (slika 3) (4,5). MR, u T1 slikovnim prikazima, je korisna pretraga za diferenciranje masne degeneracije zahvaćenih mišića pri čemu masno tkivo ima pojačani signal u odnosu na mišić (slika 2) (5).

Zanimljivo je da se tijekom liječenja intenzitet upalnog infiltrata u mišiću, prikazan klasičnim imunohistokemijskim metodama, bitno ne mijenja, dok se intenzitet MR promjena značajno smanjuje (slike 3a i 3b) (7).

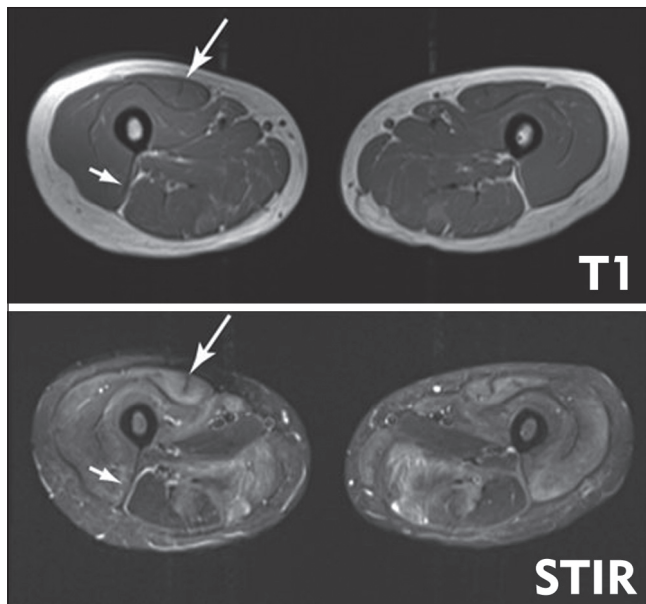
Infektivni miozitis bez apscesa ili nekroze, te denervacija mišića različitih etiologija (ali tek nakon 2-4 tjedna), može se prikazati samo kao edem na MR slikovnom prikazu. Patološka infiltracija mišića masnim tkivom obično se javlja uz upalni miozitis pri atrofiji mišića, nastaloj radi kroničnog nekorištenja mišića, primjene kortikosteroida ili teške mišićne ozljede.

#### Elastografijska magnetska rezonancija (MRE)

Današnji moderni MR aparati imaju modul za elastografiju; metoda se bazira na gubitku elastičnosti, odnosno pojavi krutosti u upalom zahvaćenim mišićima, a koristi se digitalnom detekcijom vibracionih valova (frekvencije od 50-500 Hz) (8). Metoda MRE je standardizirana i daje vrlo korisne kvantitativne podatke o krutosti mišića, bez obzira na dob bolesnika (9).

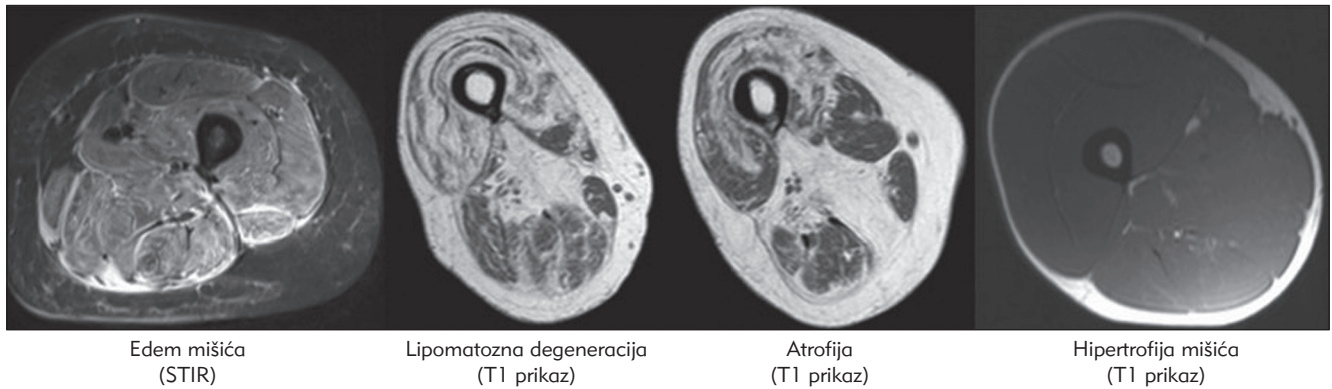
MR se za sada ne primjenjuje rutinski u kliničkoj praksi, jer navedene promjene u mišiću nisu specifične za kronični miozitis, a dostupnost, cijena, kao i kontraindikacije za primjenu kod bolesnika s metalnim protezama ili pacemakerima, te način izvođenja pretrage predstavljaju ozbiljna ograničenja metode. Mogućnost korištenja MRE bi magnetsku rezonanciju učinilo svakako atraktivnijom i vjerojatno osjetljivijom metodom.

Slika 1. MR mišića natkoljenica u bolesnika s dermatomiozitisom (6)  
Figure 1. MR of upper leg muscles in patient with dermatomyositis (6)

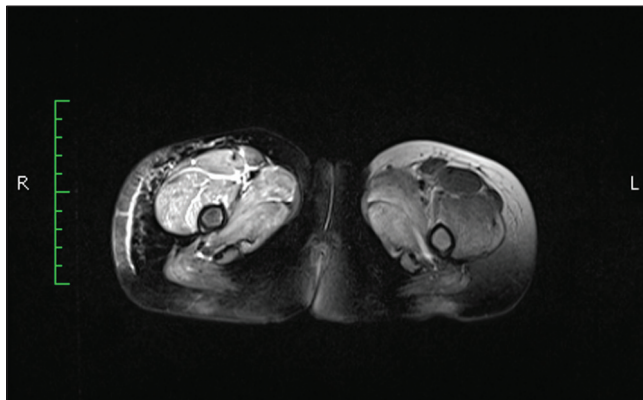


U T1 slikovnom prikazu, masno tkivo je svijetle, a mišić tamne boje. U STIR slikovnom prikazu normalni mišić je prikazan tamnom bojom, a upaljeni mišić je svijetle boje. Veća strelica prikazuje upaljeni desni m. rectus femuri. Manja strelica pokazuje desni m. biceps femoris; svijetli rub ukazuje na upalom zahvaćenu fasciju, dok sam mišić nije zahvaćen.

Slika 2. Prikaz MR najčešćih patoloških promjena mišića koje nalazimo kod bolesnika s kroničnim upalnim bolestima mišića (6)  
Figure 2. MR display of most common pathological muscle changes found in patients with chronic inflammatory muscle diseases (6)



Slika 3a. Pojačan signal (edem) u T2 slikovnom prikazu sa supresijom masnog tkiva desnog kvadricepsa bolesnice s juvenilnim dermatomiozitisom  
Figure 3a. Increased signal (edema) in T2 image with fatty tissue suppression of right quadriceps in female patient with juvenile dermatomyositis



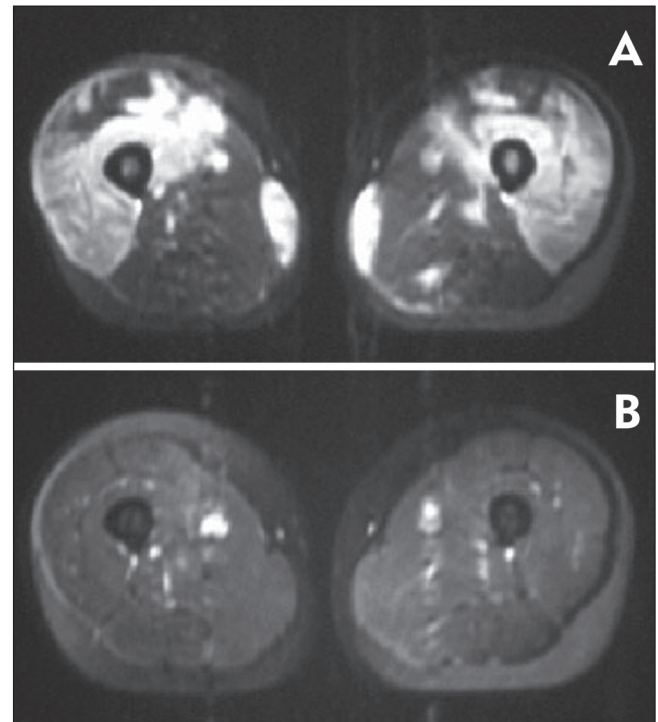
### Ultrazvuk

Ultrazvuk je jeftina, lako dostupna metoda kojom, u slučaju kroničnih upalnih miopatija, čak i uz postojanje normalnih vrijednosti mišićnih enzima, možemo dokazati postojanje hiperehogenih zona u upalom zahvaćenim septama, odnosno edema mišića, gubitka hiperehogene fine fibrilarne strukture mišića, pojavu hipohogenih zona masnog tkiva, kao i povećani diameter mišića (10). U slučaju postojanja fokalne mijalgije ultrazvuk, uz obavezni dodatak “power dopplera” (PD), može biti koristan za utvrđivanje pojačanog signala prokrvljenosti i za isključivanje rupture mišića ili bolesti poput cisticerkoze, odnosno apscesa mišića (slika 4) (11). Glavna prednost ultrazvuka mišića, u usporedbi s ostalim metodama, je vizualizacija pokreta, odnosno kontrakcije i fascikulacije mišića. Pojačana vaskularnost mišića utvrđena pomoću PD-a korelira s dužinom trajanja miozitisa, no tipični patološki ultrazvučni nalaz se ne razlikuje između različitih podtipova upalnih mišićnih bolesti (10).

### Ultrazvučna elastografija

Zbog nelinearne prirode mehaničkih obilježja mišića ultrazvučna elastografija se, slično MRE-u, koristi,

Slika 3b. Primjer MR T2 slikovnog prikaza mišića natkoljenice prije (A) i poslije (B) terapije bolesnika s juvenilnim dermatomiozitisom  
Figure 3b. Example of MR T2 image of upper leg muscles before (A) and after (B) the therapy of juvenile dermatomyositis patient

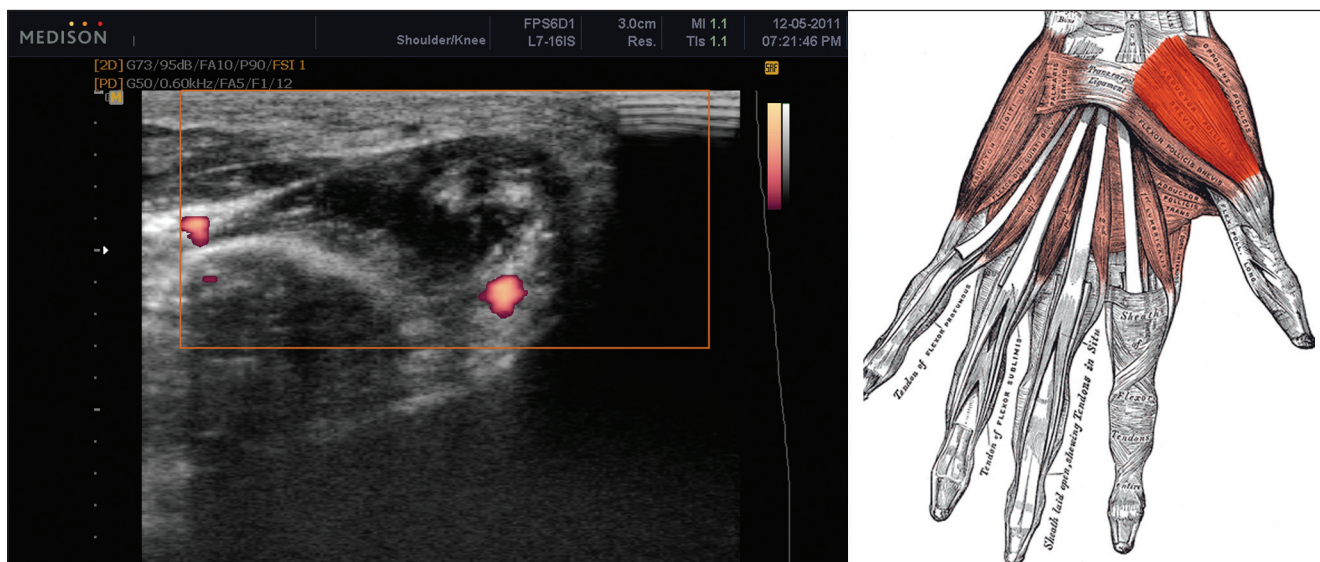


za ispitivanje mišićne krutosti i/ili elastičnosti pri procjeni snage za vrijeme kontrakcije mišića (12). Metoda se zasniva na usporedbi ultrazvučnih slika pri kompresiji mišića i vanjskom izvoru vibracije (frekvencije između 60-200 Hz) (13). Dobiveni pulsni val digitalno se pretvara u informaciju o krutosti mišića.

Većina modernih ultrazvučnih aparata uključuje danas i elastografski modul. Normalni mišić se na elastografskom slikovnom zapisu pokazuje kao čvrsta struktura (zelena boja), dok se kod miozitisa, bez značajne nekroze mišića, opisuje “mekoća” uslijed infiltracije mišićnog tkiva adipocitima (crvena boja), ili krutost mišića radi fibroze (plava boja) (slike 5a i 5b) (12,13,14).



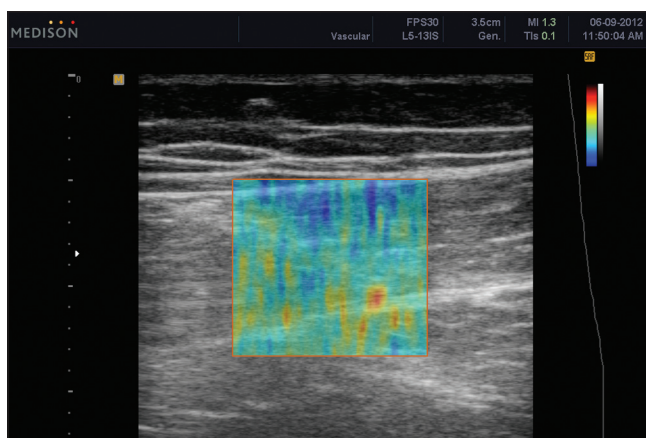
Slika 4. Palmarni prikaz parcijalne rupture m. abductor pollicis brevis  
Figure 4. Palmar display of partial rupture of m. abductor pollicis brevis



Pojačan PD signal je vidljiv na mjestima ponovne revaskularizacije mišića.

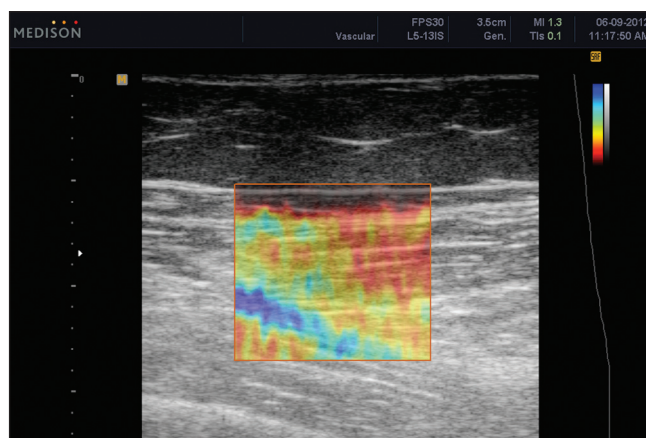
Slika 5a. Longitudinalni prikaz elastografije u realnom vremenu i "sivom" B modu zdravog mišića (m. vastus medialis)

Figure 5a. Longitudinal elastography display in real time and "gray" B mode of healthy muscle (m. vastus medialis)



Pretežito zelena boja upućuje na uobičajnu čvrstoću mišića.

Slika 5b. Longitudinalni prikaz elastografije u realnom vremenu i "sivom" B modu djevojčice s dugotrajnim juvenilnim dermatomiozitisom  
Figure 5b. Longitudinal elastography display in real time and "gray" B mode in a girl with long-term juvenile dermatomyositis



Strelica označava m. vastus medialis., a pretežito zelena boja upućuje na uobičajnu čvrstoću mišića uz vidljive plave zone pojačane krutosti (fibroza) i crvene zone pojačane mekoće mišića (infiltacija masnim tkivom).

### Kvantitativni ultrazvuk s kontrastom (CEUS)

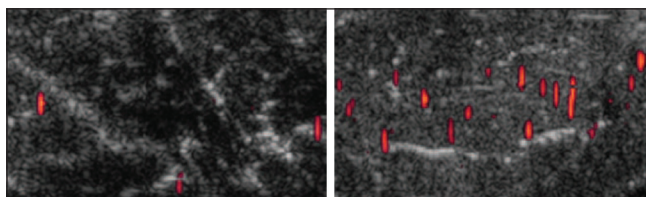
Kvantitativni ultrazvuk s kontrastom (CEUS) moderna je metoda koja omogućuje procjenu pojačane prokrvljenosti mišića u realnom vremenu (15). Vaskularna perfuzija mišića u mirovanju je vrlo niska, a korištenje kontrastnog sredstva s mikromjehurićima (galaktoza-palmitna kiselina; Levovist, Schering, Njemačka) omogućava vizualizaciju kapilarnog protoka, koji inače nije vizualno dostupan npr. kod rutinskih ultrazvučnih metoda, poput PD-a (15,16). PD na željenom mjestu (eng. *region of interest* - ROI) razbija mikro-mjehuriće, a njihovo kapilarno punjenje odnosno protok krvi, brzina protoka i volumen krvi prikazuje se slikovno (16). Kontrastno sredstvo se daje u bolusu, a slikovni prikaz se pojavljuje unutar dvije minute (slike 6 i 7).

Pojačan protok kod bolesnika s upalnim bolestima mišića, prikazan pomoću metode CEUS-a pokazao je velik stupanj podudarnosti s patološkim nalazima na MR T2 slikovnim prikazima (15).

### Pozitronska emisijska tomografija (PET)

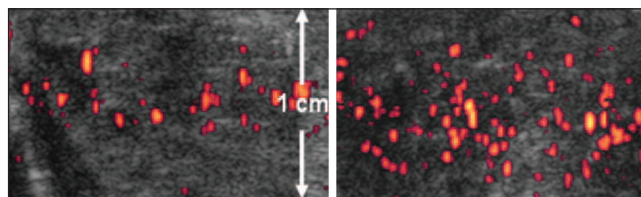
FDG-PET-scan (F-18-fluorodeoksglukozu) osjetljiva je metoda za otkrivanje povećanog metabolizma u mišiću, uz istovremeni probir u smislu maligniteta u sklopu mogućeg paraneoplastičkog sindroma odraslih bolesnika s dermatomiozitisom (17). S obzirom da je osjetljivost FDG-PET skena znatno niža od EMNG-a, MR i biopsije mišića, ova se metoda ne preporuča za primarno

Slika 6. Inicijalni porast signala poslije ponovnog punjenja mikro-mjehurića, nakon 30 sekundi u zdravog dobrovoljca  
Figure 6. Initial signal increase after refill of micro-bubbles, 30 seconds later in a healthy volunteer



Maksimalni kapilarni protok vidljiv je nakon 75 sekundi.

Slika 7. Prikaz protoka krvi kod 45-godišnje bolesnice s biopsijom dokazanim polimiozitisom (15)  
Figure 7. Blood flow display in 45 y.o. female patient with biopsy proven polymyositis (15)



Inicijalni porast signala poslije ponovnog punjenja mikromjehurića (nakon 30 sekundi), te izrazito pojačan signal mikro-mjehurića u području prethodne destrukcije mikro-mjehurića (75 sekundi nakon intravenoznog bolusa kontrastnog sredstva).

dijagnosticiranje upalnih kroničnih bolesti mišića (18).

## Zaključci

Zbog svoje dostupnosti i cijene (ultrazvuk) ili osjetljivosti (MR), neinvazivna slikovna dijagnostika sve više preuzima primarnu ulogu u potvrdi dijagnoze kroničnih upalnih bolesti mišića. Ostale metode, poput elastografije, još čekaju finalnu potvrdu u kliničkoj praksi, iako su dosadašnji rezultati obećavaju-

ći. Čini se da bi zbog dostupnosti i visoke osjetljivosti kvantitativni ultrazvuk s kontrastom (CEUS), metoda koja omogućuje procjenu pojačane vaskularnosti mišića u realnom vremenu, uskoro mogao zauzeti važniju ulogu u potvrdi kliničke sumnje kronične upalne bolesti mišića.

## Literatura

1. Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA* 2011;305:183-90.
2. Reimers CD, Finkenstaedt M. Muscle imaging in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:475-485.
3. Walker U A. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:656-661.
4. Tomasova Studynkova J, Charvat, F, Jarosova K and J. Vencovsky. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology* 2007;46:1174-1179.
5. May D A, Disler, DG. Jones E A, Balkissoon AA, Manaster B J. Abnormal Signal Intensity in Skeletal Muscle at MR Imaging: Patterns, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics* 2000;20:S295-S315.
6. Amarteifio E, Nagel AM, Kauczor HU, Weber MA. Functional imaging in muscular diseases. *Insights Imaging* 2011;2:609-619.
7. Mammen A L. Dermatomyositis and polymyositis. Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184:134-153.
8. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat* 2010;23:497-511.
9. Debernard L, Robert L, Charleux F, Bensamoun SF. Analysis of thigh muscle stiffness from childhood to adulthood using magnetic resonance elastography (MRE) technique. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2011;26:836-40.
10. Adler RS, Garofalo G. Ultrasound in the evaluation of the inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11:302-8.
11. Tripathy SK, Sen RK, Akkina N, Hampannavar A, Tahasildar N, Limaye R. Role of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of intramuscular cysticercosis. *Skeletal Radiol* 2012;41:1061-6.
12. Botar-Jid C, Damian L, Duda SM, Vasilescu D, Rednic S, Badea R. The contribution of ultrasonography and sonoelastography in assessment of myositis. *Medical Ultrasonography* 2010;12:120-126.
13. Garra BS. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you. *Ultrasound Q* 2011; 27:177-86.
14. Ballyns, Jeffrey J. Office-Based Elastographic Technique for Quantifying Mechanical Properties of Skeletal Muscle. *JUM* 2012; 31:1209-1219.
15. Weber MA, Krix M, Delorme S. Quantitative evaluation of muscle perfusion with CEUS and with MR. *Eur Radiol* 2007;17:2663-74.
16. Ballyns J J, Turo D, Otto P. et al. Supersonic shear imaging provides a reliable measurement of resting muscle shear elastic modulus. *Physiol Meas* 2012; 33:N19-28.
17. Al-Nahhas A, Jawad AS. PET/CT imaging in inflammatory myopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1228:39-45. Review.
18. Pipitone N, Versari A, Zuccoli G, Levrini G, Macchioni P, Bajocchi G, Salvarani. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the assessment of myositis: a case series C. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:570-3.

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

## POLIMIOZITIS/DERMATOMIOZITIS - KLINIČKA SLIKA I TERAPIJA POLYMYOSITIS/DERMATOMYOSITIS - CLINICAL PICTURE AND TREATMENT

Branimir Anić ♦ Mislav Cerovec

### Sažetak

Klinička slika miozitisa varira od bezbolne slabosti mišića do izraženih mialgija sa slabostima mišića i konstitucijskim simptomima. Uz afekciju mišića i kože te konstitucijske simptome bolest se može prezentirati afekcijom pluća, zglobova, srca, gastrointestinalnog sustava. Bitno je napomenuti da se klinička slika sindroma miozitisa može preklapati sa simptomima drugih definiranih bolesti vezivnog tkiva u sindromima preklapanja (SLE, SSCL, RA, SSjö). Najčešće manifestacije bolesti su slabost i zamor muskulature koji su posljedica upale skeletne muskulature (najčešće proksimalne skupine, simetrično i bilateralno). Teški oblici bolesti s afekcijom muskulature ždrijela ili respiratorne muskulature vitalno ugrožavaju bolesnika. Od općih, konstitucijskih simptoma najčešće su izraženi febrilitet, opća slabost i gubitak na težini. Kožne promjene dermatomiozitisa mogu biti lokalizirane ili generalizirane poput vezikobulozne eritrodermije. Patognomonične kožne manifestacije u dermatomiozitisu Gottronove papule i heliotropni eritem. Pluća su najčešće zahvaćen nemišićni organ u polimiozitisu i dermatomiozitisu afekcija kojeg može rezultirati i letalnim ishodom (intersticijska bolest pluća, sekundarna plućna hipertenzija). Srčane manifestacije najčešće su subkliničke, no mogu biti i izražene poput srčanog popuštanja, akutnog koronarnog sindroma ili pak smetnji provođenja. Rjeđa očitovanja bolesti su gastroezofagealni refluks, malapsorpcija, ulceracije sluznice probavnog sustava, kalcifikacije mekih tkiva, Raynaudov

sindrom, artralgije/artritis i ostale rjeđe kliničke prezentacije bolesti.

Liječenje polimiozitisa/dermatomiozitisa uključuje osnovnu, imunosupresivnu/imunomodulatornu terapiju i simptomatsko potporno liječenje. Temelj liječenja miozitisa predstavljaju glukokortikoidi koji se primjenjuju peroralno u dnevnom režimu u dozama 0,75-1 mg/kg/dan ili u teškim oblicima bolesti parenteralno u pulsanim dozama od 1 g/dan. Imunosupresivi/imunomodulatori dodaju se glukokortikoidima radi bolje kontrole bolesti te smanjenja potrebne doze glukokortikoida. Najčešće se primjenjuje metotreksat u dozi do 25 mg/tjedan. Hidroksiklorokin u dozi ima dobar učinak na kožne manifestacije bolesti. Od ostalih imunosupresiva primjenjuju se azatioprin, ciklosporin (u bolesnika s plućnom afekcijom), mofetil mikofenolat, takrolimus. Intravenski imunoglobulini primjenjeni parenteralno u dozi od 2 g/kg razdjeljeno u više doza pokazuju odličan učinak u bolesnika s afekcijom muskulature jednjaka i ždrijela, u bolesnika s plućnom afekcijom te onih s rezistentnom bolesti. Za sada su iskustva s biološkom terapijom ograničena na mali broj bolesnika. Fizikalna terapija u fazi remisije bolesti nužan je oblik liječenja u oporavku snage zahvaćene muskulature. Pravovremeno suzbijanje infekcija kao i liječenje srčanog popuštanja ponekad su od vitalne važnosti u bolesnika oboljelih od miozitisa. Simptomatsko liječenje boli analgeticima i nesteroidnim antireumaticima umanjuju tegobe, ubrzavaju oporavak i poboljšavaju kvalitetu života u ovih bolesnika.

### Ključne riječi

miozitis, polimiozitis, dermatomiozitis, klinička slika, terapija

### Summary

The clinical presentation of myositis ranges from a painless muscle weakness to significant myalgia with muscle weakness and constitutional symptoms. Along with muscle and skin affection and constitutional symptoms, the disease can affect lungs, joints, heart and gastrointestinal system. It is important to note that the clinical presentation of myositis syndrome may overlap with

symptoms of other connective tissue disease in overlap syndromes (SLE, SSCL, RA, SSjö). Common manifestations of the disease are weakness and muscle fatigue, which is the result of skeletal muscles inflammation (usually the proximal group of muscles, bilaterally and symmetrical). Severe forms of the disease with affection of the throat and respiratory muscles can vitally endan-



ger patients. Among constitutional (general) symptoms, fever, malaise and weight loss are usually expressed. Skin affection in dermatomyositis can be localized or generalized like vesiculobullous erythroderma. Pathognomonic cutaneous manifestations of dermatomyositis are Gottron's papules and heliotrope erythema. Lungs are most commonly affected organs (with exception of muscles and skin) in polymyositis and dermatomyositis. The affection of lung can sometimes result in fatal outcome (interstitial lung disease, secondary pulmonary hypertension). Cardiac affection is usually subclinical, but can also be expressed as heart failure, acute coronary syndrome or conduction disturbances. Infrequent manifestations of the disease are gastroesophageal reflux, malabsorption, gastrointestinal mucosal ulceration, soft tissue calcification, Raynaud's syndrome, arthralgia/arthritis and some other less common clinical manifestations of the disease.

Treatment of polymyositis/dermatomyositis includes immunosuppressive/immunomodulatory therapy and supportive, symptomatic treatment. The basis for myositis treatment are glucocorticoids, which are applied orally in a daily dosage regimen of 0.75 to 1 mg/kg/day, and in severe forms of the disease in the i.v. pulse doses

of 1 g/day. Immunosuppressants/immunomodulators are added in the therapy along with glucocorticoids for better control of the disease and to reduce the required dose of glucocorticoids (side effects of longterm high doses glucocorticoid use). The most commonly used immunosuppressive drug is methotrexate at a dose of up to 25 mg/week. Hydroxychloroquine has a good effect on the cutaneous manifestations of the disease. Among other immunosuppressants which are used in the treatment of myositis are azathioprine, cyclosporine (in patients with pulmonary affection), mycophenolate mofetil and tacrolimus. Intravenous immunoglobulins applied parenterally in a dose of 2 g/kg divided into multiple doses showed an excellent clinical effect in patients with affection of the esophagus and throat muscles, in patients with pulmonary affection and in patients with resistant disease. The experience with the biologics is limited to a small number of patients. Physiotherapy is a necessary form of treatment for the recovery of muscle strength in the remission phase of the disease. A prompt treatment of infections and heart failure is sometimes life-saving in patients with myositis. Symptomatic treatment of pain with analgesics and NSAIDs reduces pain, speeds up recovery and improves the quality of life in patients with myositis.

### Keywords

myositis, polymyositis, dermatomyositis, clinical presentation, treatment

### Klinička slika

Karakteristični kožni nalaz na licu u bolesnika s dermatomiozitisom - heliotropni eritem, prvi je puta opisan 1875. godine (prije opisa same bolesti) u 17-godišnje konobarice iz Pariza koja se prezentirala umorom, bolovima u mišićima i eritemom kapaka. Termin polimiozitis prvi puta koristi Wagner 1886. godine pri opisu bolesnice koja se prezentirala s mišićnom slabosti, bolovima u mišićima i zglobovima te oteklinama ekstremiteta i eritemom podlaktica (1).

Klinička prezentacija pojedinih varijanti miozitisa (vidi tablicu 1) varira od podmuklog, polaganog razvoja kliničke slike (od nekoliko mjeseci pa do desetak godina) s bezbolnom slabosti mišića do akutnije prezentacije (unutar nekoliko tjedana) s bolnim slabostima mišića i konstitucijskim simptomima. Polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) se uz dominantno afekciju mišića i kože te konstitucijske simptome mogu prezentirati i afekcijom pluća, zglobova, srca, gastrointestinalnog sustava, ili primjerice Raynaudovim fenomenom. Također je bitno napomenuti da se ponekada klinička slika sindroma miozitisa isprepliće sa simptomima drugih dobro definiranih bolesti vezivnog tkiva u sindromima preklapanja - tako se primjerice fotosenzitivnost, leptirasti osip, alopecija, pleuritis, citopenije, sklerodaktilija, afekcija glatke muskulature distalnog jednja-

ka može uočiti u bolesnika sa sustavnim lupusom, sistemskom sklerozom, reumatoidnim artritismom, Sjögrenov sindrom) (1,2).

Febrilitet, opća slabost i gubitak na težini samo su neki od konstitucijskih simptoma koji se mogu javiti u bolesnika oboljelih od miozitisa. Navedeni konstitucijski simptomi se češće očituju u bolesnika s antitijelima usmjerenim na aminoacil-tRNK sintetazu (najčešće se radi o antitijelima usmjerenim na histidil-tRNK sintetazu - tzv. anti-Jo-1 antitijela) (1,2).

Najčešći simptomi bolesti - slabost i zamor muskulature, posljedica su zahvaćanja skeletne muskulature upalom. Distribucija mišićne afekcije u PM i DM je bilateralna i simetrična, a tipično su zahvaćene proksimalne skupine mišića. Muskulatura zdjeličnog obruča često je zahvaćena u početku bolesti, a očituje se otežanim ustajanjem bolesnika iz sjedećeg položaj, otežanim hodom uzbrdo ili uz stepenice. Bolesnici sa zahvaćanjem mišića ramenog obruča nisu u mogućnosti elevirati ruke iznad glave (ograničena aktivna abdukcija). Afekcija fleksora vrata može rezultirati nemogućnošću odizanja glave s jastuka. Zahvaćanje poprečnoprugaste muskulature ždrijela može dovesti do promuklosti, nazalne regurgitacije hrane i tekućine s aspiracijskom pneumonijom te do teškoća disanja. Treba istaknuti da je



Tablica 1. Najčešća klinička očitovanja polimiozitisa/dermatomiozitisa  
 Table 1. Most common clinical manifestations of polymyositis/dermatomyositis

Organ/organski sustav	Klinička manifestacija
<i>Mišićno-koštani sustav</i>	
Mišići	miozitis (proksimalna mišićna mase, ekstremiteta, ždrijelo, fleksori vrata, jednjak, respiratorna mišićna mase)
Zglobovi	artralgije/artritis (neerozivni - mali zglobovi šaka i stopala)
Koža	Gottronove papule, heliotropni eritem, Gottronov znak, fotosenzitivnost, kožna kalcinoza, periungvalni eritem, "mehaničarska ruka"
<i>Respiratorni sustav</i>	
Pluća	intersticijska bolest pluća (nespecifična intersticijska pneumonija, kriptogena organizirajuća pneumonija, BOOP, difuzno alveolarno oštećenje)
Respiratorna mišićna mase	restriktivna bolest pluća (miozitis - slabost respiratorne mišićne mase)
<i>Kardiovaskularni sustav</i>	
Srce	kongestivno zatajenje srca, smetnje provođenja, akutni koronarni sindrom
Krvne žile	Raynaudov sindrom, vaskulitis
Gastrointestinalni sustav	disfagija, GERB, malapsorpcija, ulceracije sluznice probavnog sustava i intestinalno krvarenje (vaskulitis)

zahvaćanje mišićne mase ždrijela prognostički loš znak. Mišićna bol je rjeđa manifestacija bolesti u usporedbi sa slabosti mišića. Bol je izraženija u bolesnika oboljelih od dermatomiozitisa nego u ostalim upalnim miopatijama. Bolovi u mišićima često su isprovocirani fizičkom aktivnosti, no važno je spomenuti da fizička aktivnost ne dovodi do egzacerbacije miozitisa (1,2).

Kožna očitovanja miozitisa variraju od blagih lokaliziranih makuloznih kožnih promjena do teških promjena sa slikom vezikulobulozne eritrodermije i ulceracijama. Kožni simptomi mogu mjesecima pa i godinama prethoditi mišićnim simptomima, javiti se simultano s mišićnim tegobama kao i u razvijenoj kliničkoj slici mišićne afekcije. Ponekada su kožne manifestacije jedini klinički znak dermatomiozitisa te tada govorimo o amiotičkom dermatomiozitisu (eng. *clinically amyopathic dermatomyositis - CADM*). Gottronove papule i heliotropni eritem gotovo su patognomonične kožne promjene za dermatomiozitis. Gottronove papule su ljuskave, eritematozne, tamno crvene ili ljubičaste papule najčešće milimetarske veličine. Gottronove se papule pojavljuju na koži iznad koštanih prominencija, prije svega metakarpofalangealnih te interfalangelnih zglobova te nad ekstenzornim stranama ekstremiteta (dorzalna strana šaka, laktovi, koljena). Gottronov znak je makulozni eritem, odnosno promjena u razini kože s istom distribucijom kao i Gottronove papule. U kasnijem tijeku bolesti koža zahvaćena Gottronovim papulama i eritemom može postati atrofična, sjajna ili hipopigmentirana. Jedna od dviju ranije spominjanih kožnih promjena javlja se u oko 60-80% bolesnika s dermatomiozitisom. Nešto manje od 50% bolesnika s DM prezentira se s heliotrovnim eritemom, još jednom promjenom patognomoničnom za dermatomiozitis. Heliotropni eritem je periorbitalni eri-

tem ljubičaste boje koji zahvaća jedan ili oba kapka. U nekih se bolesnika viđa fotosenzitivnost s eritemom kože lica i dekoltea što se naziva V-znak (eng. *V sign*). Crveni ili ljubičasti makulozni eritem lociran na zatiljku, kranijalnom dijelu leđa i ramenima naziva se "znak marame" (eng. "*shawl sign*"), dok se lokacija istog eritema na lateralnim stranama natkoljenica naziva "znak futrole za pištolj" (eng. "*holster sign*"). Među češće kožne manifestacije ubrajaju se periungvalni eritem i teleangiektazije ležišta nokta. Takozvana "mehaničarska ruka" je skup kožnih promjena - hiperkeratoza, ljuskanje, fisure i pukotine kože prstiju ruku, naročito na radijalnoj strani drugog prsta. U rjeđe kožne manifestacije ubrajaju se panikulitis, livedo retikularis, neožiljavajuća alopecija i kalcinoza kože. Bitno je spomenuti da niti jedna kožna promjena u bolesnika koji boluju od DM nije patohistološki specifična za dermatomiozitis. Ponekad je na temelju kožnih promjena teško razlikovati bolesnike s DM od onih s kožnim manifestacijama u sklopu sistemskog eritemskog lupusa (1,2,4).

Kalcifikacije mekih tkiva, odnosno kalcinoza, najčešće se razvija u kroničnom, aktivnom, loše kontroliranom dermatomiozitisu, te u slučajevima kada se terapijski zakasnilo uvođenjem glukokortikoida u terapiju. No, može se pojaviti i u bolesnika s dobro kontroliranom bolesti. Kalcij se odlaže intrakutano, subkutano, fascijalno ili intramuskularno, predominantno na mjestima izloženim učestalim mikrotraumama i pritisku (lakat, koljeno, bedro, gluteus) te se komplicira kožnim ulceracijama i sekundarnom infekcijom (1,5).

Artralgije i artritis nisu simptomi specifični za miozitis, no često se pojavljuju u bolesnika s miozitisom (naročito onih s pozitivnim antisintetaznim autoantitjelima), prvenstveno u ranim stadijima bolesti. Zglobni simptomi

obično su blagi, a artritis je najčešće neerozivan, iako artropatija vezana uz anti Jo-1 antitijela može biti kronična i erozivna s posljedičnim deformacijama zglobova. Distribucija zahvaćenih zglobova slična je onoj u reumatoidnom artritisu ("pseudoreumatoid") (1,2,6).

Dispneja i kašalj česti su simptomi u bolesnika oboljelih od miozitisa, a u podlozi im mogu biti različiti patofiziološki mehanizmi (slabost respiratorne muskulature, parenhimna bolest pluća, afekcija srčanog mišića). Pluća su najčešće zahvaćen nemišićni organ u polimiozitisu i dermatomiozitisu. Prevalencija plućne afekcije varira od 5% do 65% ovisno o dijagnostičkoj metodi korištenoj za dokazivanje promjena i populaciji uključenoj u ispitivanje. Prema novijim istraživanjima 60-70% bolesnika oboljelih od PM i DM ima već u vrijeme postavljanja dijagnoze afekciju pluća, odnosno, intersticijsku bolest pluća. Intersticijska bolest pluća najčešće je sporoprogresivna no ponekad se može prezentirati i akutno. Mogući oblici intersticijske bolesti pluća su različiti - nespecifična intersticijska pneumonija, kriptogena organizirajuća pneumonija, bronhiolitis obliterans organizirajuća pneumonija (BOOP), difuzno alveolarno oštećenje, itd. Tijek intersticijske plućne bolesti je nepredvidiv, a dio bolesnika u kasnijoj fazi plućne bolesti razvije sekundarnu plućnu hipertenziju. Plućna afekcija i plućne komplikacije su jedan od važnijih prognostičkih faktora i uzroka mortaliteta u bolesnika s miozitisom. Stoga je potrebno koristiti sve dostupne dijagnostičke metode u procjeni afekcije pluća i plućne funkcije (testovi plućne funkcije, test za procjenu difuzijskog kapaciteta pluća, kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije - eng. *HRCT*). Novi je obećavajući biokemijski marker za intersticijsku plućnu bolest u bolesnika s miozitisom je KL-6 (Krebs von den Lungen - 6) čije bi povišene vrijednosti govorele u prilog intersticijske bolesti pluća (1,2,7).

Zahvaćanje srca u bolesnika s miozitisom se rijetko klinički očituje, najčešće je riječ o subkliničkim očitovanjima - smetnje provođenja ili aritmije koje se registriraju u elektrokardiogramu. Klinički manifestna afekcija srca može se pak očitovati kao srčano popuštanje, perikardijalni izljev (ev. tamponada), atrijsko-ventrikulski blok III. stupnja, koronarna bolest. Razmatrajući patofiziološki mehanizam zahvaćanja srca u upalnim miopatijama, riječ je o vaskulitisu malih krvnih žila, koronaritisu ili miokarditisu. S obzirom na moguće smrtno komplikacije u bolesnika sa srčanom afekcijom, potrebno je diferencijalnodijagnostički razmišljati

### Liječenje

Osnova svakog liječenja je prvenstveno postavljanje točne dijagnoze što uključuje cjelovit klinički pregled, te laboratorijsku patohistološku i elektrofiziološku obradu. Liječenje bolesnika s dermatomiozitisom i polimiozitisom trebalo bi uz opće prihvaćene smjernice li-

o ovim komplikacijama osnovne bolesti. U bolesnika s miozitisom često su zbog visokih serumskih vrijednosti CK povišene i vrijednosti izoenzima MB, no ponekada su nespecifično povišene serumske vrijednosti troponina C i T koji se mogu pronaći u skeletnoj muskulaturi - stoga je najspecifičniji biljeg srčanog oštećenja u bolesnika s miozitisom troponin I (1,2,8).

S obzirom na to da je muskulatura grkljana i ždrijela također poprečno prugasta, i ona može biti zahvaćena upalom. Posljedice upale mišića na navedenim lokacijama može rezultirati promuklim (nazalnim) govorom, disfagijom, aspiracijom hrane i tekućina s posljedičnim pneumonitisom (kemijskim) ili sekundarnom bakterijskom pneumonijom. Patofiziološki je riječ o slabosti mišića jezika, ždrijela i grkljana te donjeg segmenta jednjaka. Zahvaćanje glatke muskulature bilo kojeg segmenta crijeva može ovisno o lokalizaciji upale rezultirati retrosternalnim senzacijama (žgaravicom), gastroezofagealnim refluksom (15-50% bolesnika zahtijeva liječenje), pseudoopstrukcijom, malapsorpcijom s proljevima i gubitkom na težini, paralitičkim ileusom, distenzijom trbuha i bolovima u truhu. U slučaju vaskulitisa u sklopu miozitisa moguće su, iako rijetko, komplikacije poput erozija sluznice, ulceracija, gastrointestinalnog krvarenja te rijetko perforacije šupljeg organa. Bitno je spomenuti da su uz polimiozitis/dermatomiozitis sve češće udružene i druge autoimune bolesti probavnog sustava kao što su primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis ili pak upalne bolesti crijeva (1,2,9).

Raynaudov sindrom vrlo se često uočava u bolesnika s upalnim miopatijama osim u bolesnika kojima je miozitis jedna od manifestacija paraneoplastičkog sindroma. Sistemski se vaskulitis rijetko susreće u odraslih bolesnika s miozitisom. Pojedine kliničke manifestacije vaskulitisa različite su i ovise o lokalizaciji zahvaćene krvne žile (koža, gastrointestinalni sustav, respiratorni sustav, središnji živčani sustav) (1).

Govoreći o kliničkoj slici i prezentaciji bolesnika s dermatomiozitisom treba spomenuti da je opisan i klinički amiopatski dermatomiozitis (CADM). Riječ je o patohistološki dokazanim kožnim manifestacijama dermatomiozitisa u trajanju od minimalno 6 mjeseci, no bez kliničkog ili laboratorijskog dokaza miozitisa. Ovaj oblik miozitisa također je ponekad manifestacija paraneoplastičkog sindroma. Bolesnici s ovim oblikom dermatomiozitisa često su neprepoznati i krivo dijagnosticirani - primjerice kao diskoidni lupus (2).

ječenja biti i individualizirano prema svakom bolesniku i vrsti upalne miopatije. Primjerice, kod bolesnika s miozitisom u sklopu sindroma preklapanja kliničko se poboljšanje zamjećuje uz manje agresivnu terapiju, a rjeđe se viđaju relapsi bolesti (2,10) (tablica 2).

Tablica 2. Temeljni lijekovi u liječenju polimiozitisa/dermatomiozitisa  
Table 2. Basic drugs for treatment of polymyositis/dermatomyositis

Lijek	Doza
Glukokortikoidi (prednizon)	0,75-1 mg/kg/dan per os; 1 g i.v. (pulsevi)
Metotreksat	do 25 mg/tjedno per os
Azatioprin	1,5-2 mg/kg/dan per os
Ciklosporin	2-3,5 mg/kg/dan per os
Mofetil mikofenolat	1-2 mg/dan per os
Takrolimus	2-3 mg/dan per os; 0,1 % mast topički
IVlg	2 g/kg i.v. - podijeljeno u više dnevnih doza

### Glukokortikoidi

Primjena glukokortikoida (GK) u liječenju upalnih mioopatija uvelike je poboljšala prognozu bolesnika i smanjila broj komplikacija kao što je progresivna mišićna slabost, pneumonitis - aspiracijska pneumonija, intersticijska bolest pluća. Glukokortikoidi su za sada još uvijek temelj liječenja polimiozitisa i dermatomiozitisa. Najčešće je početna doza prednizona 0,75-1 mg/kg/dan u trajanju od 4 do 12 tjedana. Doza GK se nakon 4 tjedna postupno smanjuje ovisno o oporavku mišićne funkcije i nalazu kreatin kinaze, najčešće za oko 10-20% dnevne doze mjesečno do minimalne doze potrebne za održavanje remisije (5-15 mg/dan ili 10-25 mg svaki drugi dan). Drugi protokol nalaže početnu dozu prednizolona od 80 mg/dan uz postupno smanjivanje doze nakon 4 tjedna, a kroz slijedećih 12 tjedana s ciljem postizanja doze od 80 mg svaki drugi dan. U nastavku liječenja se nastavlja sa smanjivanjem doze prednizona prema ciljnoj dozi od oko 20 mg/dan do 12 mjeseci nakon početka liječenja (2,10,11,12).

### Imunosupresivi

Većina bolesnika s polimiozitisom/dermatomiozitisom zahtjeva uz GK i imunosupresivne lijekove u kontroli bolesti. Prema nekim istraživanjima indicirano je uključivanje imunosupresivnih lijekova u ranoj fazi bolesti, naročito u težim oblicima bolesti, jer se tako bolest ranije dovodi pod kontrolu. Osim toga imunosupresivni lijekovi omogućuju primjenu manjih doza GK što smanjuje učestalost i težinu nuspojava dugotrajne primjene GK.

Najčešće primjenjivani imunosupresiv u kliničkoj praksi je metotreksat. Metotreksat se unatoč manjku kliničkih kontroliranih ispitivanja uvodi u terapiju u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na visoke doze GK, u onih s teškim nuspojavama glukokortikoidne terapije te u bolesnika koji su "ovisni" o glukokortikoidima (u bolesnika koji na smanjivanje doze glukokortikoida imaju reaktivaciju bolesti bolesti). Doze koje se primjenjuju u terapiji polimiozitisa/dermatomiozitisa jednake su dozama koje se koriste u liječenju reumatoidnog artritisa i iznose do 25 mg jednom tjedno peroralno. Metotrek-

sat se uobičajeno daje uz GK. Bitno je napomenuti da plućna afekcija nije kontraindikacija za primjenu ovog lijeka (2,10,11).

Pulsna primjena GK parenteralno u dozi od 1 g/dan (cca 15 mg/kg) kroz 3 dana rezervirana je za bolesnike s teškim, akutnim miozitisom. Ovdje se prvenstveno misli na bolesnike s ugrožavajućim očitovanjima bolesti koji se manifestiraju s disfagijom i posljedičnim visokim rizikom aspiracijske pneumonije, afekcijom pluća (alveolitis) ili srca (miokarditis, koronaritis, vaskulitis malih krvnih žila miokarda) (10,11,12).

Među poznatim nuspojavama primjene GK bitno je izdvojiti steroidnu mioopatiju koja se razvija u nekih bolesnika na dugotrajnoj terapiji. Diferencijalno-dijagnostički ju je bitno razlikovati od egzacerbacije miozitisa. Osnovne kliničke i laboratorijske manifestacije steroidne mioopatije uključuju pogoršanje slabosti miškulature (dominantno donjih ekstremiteta), uredne vrijednosti kreatin kinaze, povišene vrijednosti kreatina u urinu, kliničko poboljšanje pri redukciji doze glukokortikoida, izostanak znakova miozitisa u nalazu elektromiografije ili magnetske rezonance (1).

Drugi najčešće korišteni imunosupresiv je azatioprin. Uobičajena početna doza je 1,5-2 mg/kg/dan, dok je doza održavanja 150-200 mg/dan. Treba spomenuti da u tromjesečnoj prospektivnoj dvostruko slijepoj studiji nije primjećena značajna razlika u kliničkom odgovoru u skupini bolesnika koji su liječeni GK i azatioprinom prema skupini koja je liječena samo prednizonom, međutim kombinacija glukokortikoida i azatioprina povećava funkcionalnost bolesnika i smanjuje potrebnu dozu GK (2,10,11,13).

Rijetka su klinička ispitivanja s ciklosporinom, no opisan je dobar učinak ciklosporina u bolesnika sa zahvaćanjem pluća. Doza ciklosporina koja se koristi u liječenju takvih bolesnika je 2-3,5 mg/kg/dan. Dobar efekt postiže se naročito u kombinaciji s primjenom intravenskih imunoglobulina (2,10).

Ciklofosamid u PM/DM ima ograničenu upotrebu, prije svega zbog dvojbenih rezultata i toksičnosti. Primjenjuje se uz glukokortikoide, peroralno, u dnevnoj dozi od 1-2 mg/kg, u bolesnika s rezistentnom bolesti i u bolesnika s plućnom afekcijom u kojih nije bilo odgovora na ostalu primjenjenu terapiju (2,10).

Antimalarici, prvenstveno hidroksiklorokin u dozi od 6,5 mg/kg/dan često se dodaje uz ostale lijekove u liječenju bolesnika s dermatomiozitisom. Iako je dvojben učinak antimalarika na mišićnu komponentu bolesti, dobro je poznat njihov učinak na kožne manifestacije bolesti. Relaps kožne bolesti bez miozitisa je dobro znana indikacija za uvođenje antimalarika. Hidroksiklorokin se upotrebljava i u bolesnika s dermatomiozitisom kao očitovanjem paraneoplastičkog sin-

### **Intravenski imunoglobulini**

Intravenski imunoglobulini pokazuju dobar efekt u liječenju bolesnika s dermatomiozitisom uvedeni u terapiju ranu u tijeku bolesti, kao i u terapiji održavanja u 4-8 tjednim razmacima. Izuzetno dobar učinak pokazuju u teških, vitalno ugroženih bolesnika s afekcijom mišićne mase, intersticijskom afekcijom

### **Biološka terapija**

O primjeni biološke terapije i liječenju PM/DM postoje različita iskustva koja su objavljena u svijetu. Obzirom na veliku važnost TNF- $\alpha$  molekule u patogenezi i u regeneraciji mišićnih stanica, očekivano su u liječenju korišteni lijekovi iz skupine TNF- $\alpha$  blokatora (infliksimab, etanercept). Rezultati liječenja nisu bili konzistentni - u pojedinih bolesnika rezultati su bili vrlo dobri, dok u nekih bolesnika nije zapažena nikakva korist, štoviše - zapaženo je pogoršanje bolesti. Od ostalih bioloških lijekova koji su korišteni u liječenju bolesnika s PM/DM treba izdvojiti primjenu anakinre-antagonista IL-1Ra - također s različitim efektom. Novija

### **Simptomatske mjere**

Osim imunosupresivne/imunomodulatorne terapije koja je temelj liječenja upalnih mioopatija, jednako je važna simptomatska potporna terapija i terapija pratećih komorbiditeta. Analgetici i nesteroidni protuupalni lijekovi nužna su u liječenju bolesnika s bolnim simptomima (mialgije, artralgije, artritis). Jedna od važnih simptomatskih mjera je fizikalna terapija, koju treba započeti rano u tijeku bolesti, no aktivnije tek nakon smirivanja upalnog procesa. Govoreći o fizikalnoj terapiji bitno je naglasiti važnost provođenja vježbi disanja koje omogućavaju jačanje respiratorne mišićne mase i ventilaciju cijelih pluća te samim tim i umanjuju mogućnost sekundarnih pneumonija. Odlaganje kalcija u mekim tkivima ponekad vrlo dobro reagira na primjenu bisfosfo-

droma. Nuspojave antimalarika češće su u bolesnika s dermatomiozitisom nego u bolesnika sa sistemskim lupusom (kožni osip, fotosenzitivnost, mišićna slabost uz mioopatiju) (2,10,14).

Mofetil mikofenolat rijetko se koristi u liječenju bolesnika s miozitisom. Objavljeno je oko manje od 20 slučajeva upotrebe lijeka u terapiji rezistentnih oblika bolesti koji su pokazali dobre rezultate, uspješnost redukcije doze GK i dobru podnošljivost lijeka (10).

U maloj seriji bolesnika s teškom, rezistentnom bolesti i pozitivnim antisintetaznim antitijelima te afekcijom pluća koji su liječeni malim dozama takrolimusa (2-3 mg/dan) postignuti su dobri rezultati. Donekle su dobri rezultati postignuti u malom broju bolesnika s dermatomiozitisom liječenih topički takrolimusom (0,1 % takrolimus u obliku masti) (2,15).

pluća kao i u bolesnika s rezistentnom bolesti. Ukupna doza IVIg-a iznosi 2 g/kg i.v. i primjenjuje se razdjeljena u nekoliko dnevnih doza. Bitno je spomenuti da čak 43 % bolesnika razvije neku od nuspojava, pri terapiji IVIg-om - najčešće je riječ o blagim nuspojavama (2,10,15).

istraživanja pokazuju dobar učinak i dobru podnošljivost ekulizumaba - monoklonskog protutijela usmjerenog na C5 komponentu komplementa. Deplecija B stanica rituksimabom (monoklonskim antitijelom usmjerenim na CD20 molekulu) pokazala je dobar efekt u malom broju bolesnika s dermatomiozitisom kao i u bolesnika s polimiozitisom koji su bili rezistentni na ostale oblike imunosupresivne terapije (efekt je dobar prije svega na mišićnu komponentu bolesti, manje kožnu) (2,10,15,16,17).

Za sada su ograničena iskustva s transplantacijom autolognih matičnih stanica (2).

nata, međutim ponekada je potrebna kirurška terapija - primjerice u slučajevima kada kalcifikati komprimiraju periferne živce. Kirurška terapija je korisna i u prevenciji sekundarnih kožnih infekcija u bolesnika s kalcijским depozitima. Liječenje infekcija bitna sastavnica je u liječenju upalnih mioopatija i njihovih komplikacija (virusne i oportunističke infekcije, aspiracijska pneumonija). U ostale, ne manje važne, simptomatske mjere ubrajanju se liječenje srčanog popuštanja u bolesnika sa zahvaćanjem kardiovaskularnog sustava, plućne i sistavne arterijske hipertenzije te serozitisa standardnim mjerama liječenja. Konačno, ne smije se zaboraviti supstitucija kalcija i vitamina D kao mjere u prevenciji jatrogene i imobilizacijske osteoporoze (2,10).



## Literatura

1. Oddis CV, Medsger TA. Jr. Clinical features, classification and epidemiology of inflammatory muscle disease. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, Elsevier. 2008:1433-1448.
2. Lundberg IE, Cooper RG, Chinoy H. Polymyositis and dermatomyositis. U: Bijlsma JWJ, da Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Liote F, ur. *Textbook on rheumatic diseases*. London: BMJ Group. 2012:568-593.
3. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:159-171.
4. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheum* 2003;15:714-722.
5. Boulman N. i sur. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:805-812.
6. Oddis CV, Medsger TA, Cooperstein LA. A subluxing arthropathy associated with the anti-Jo1 antibody in polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1640-1645.
7. Douglas W. i sur. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *An J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-1185.
8. Yazici Y, Kagen LJ. Cardiac involvement in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:663-665.
9. Eshargi N. i sur. Adult onset of dermatomyositis with severe gastrointestinal manifestations: case report and review of the literature. *Surgery* 1998;123:356-358.
10. Catoggio LJ. Management of inflammatory muscle disease. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, Elsevier. 2008:1461-1468.
11. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:979-1001.
12. Christopher-Stine L, Plotz P. Adult inflammatory myopathies. *Best Pract Clin Rheum* 2004;18:331-344.
13. Bunch, TW, Worthington JW, Coombs JJ. i sur. Azathioprine with prednisone for polymyositis: a controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;2:365-369.
14. Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002;138:1231-1233.
15. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathies: a treatment update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;15:714-722.
16. Hengstmana GJD, Van Den Hoogen FHJ, Van Engelen BGM. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor: long term follow-up. *Eur Neurol* 2004;52:61-63.
17. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005;52:601-607.

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

## POLIMIOZITIS, DERMATOMIOZITIS: SINDROMI PREKLAPANJA S AUTOIMUNIM I MALIGNIM BOLESTIMA

## POLYMYOSITIS, DEMATOMYOSITIS: OVERLAP SYNDROMES WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES AND MALIGNANCIES

Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Dijana Perković ♦ Daniela Marasović Krstulović

### Sažetak

Polimiozitis i dermatomiozitis su često pridruženi autoimunim bolestima što je usko povezano sa specifičnim autoprotutijelima. Klinička slika ovih miozitisa je blaga naspram kliničke slike miozitisa povezanih s ma-

lignom bolešću. Plućne komplikacije su najčešći uzrok smrti kod preklapanja s autoimunim bolestima. Infekcije, kardiovaskularne komplikacije i pridružena maligna bolest razlog su povećanog mortaliteta.

### Ključne riječi

miozitis, sindrom preklapanja, autoimune bolesti, malignitet

### Summary

Polymyositis and Dermatomyositis are often connected with autoimmune diseases and are closely linked with specific autoantibodies. Clinical manifestations are mild in correlation with clinical picture of myositis related

to malignancy. Pulmonary complications are main cause of mortality in overlap syndromes with autoimmune diseases. Infection, cardiovascular complications and underlying malignancy provide greater mortality risk.

### Keywords

myositis, overlap syndromes, autoimmune diseases, malignancy

Sindromi preklapanja upalnih miozitisa sačinjavaju heterogenu skupinu. Idiopatski polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) se u odraslih rijetko javlja. Kako postoje izvješća o sezonskom javljanju bolesti nerijetko se povezuje s virusima odnosno s molekularnom mimikrijom te križnom reakcijom virusa s tkivom domaćina. U prilog razvoja autoimunosti govori prisustvo miozitis specifičnih autoprotutijela, infiltracija skeletnih mišića T-limfocitima, povezanost s genima tkivne podudarnosti, te često razvoj druge autoimune bolesti (1,2).

PM ili DM povezan s malignitetom najčešći je u osoba životne dobi od 45 do 60 godina s predominacijom žena 2:1. Prvi simptomi upalnog miozitisa se javljaju do dvije godine prije pojave maligne bolesti. Drži se da je DM je povezaniji od PM s karcinomom jajnika, grudi i trbuha (3,4,5). S druge strane australijski autori tvrde da su najčešći malignomi pluća i prostate, čija je učestalost povećana ako se radi o muškom spolu, ako je pridružen reumatoidni artritis ili HLA-A28 alel (6).

Pojava miozitisa iza 50. godine života, prisustvo eritrodermije ili vaskulitisa te slabiji odgovor na imu-

nosupresivnu terapiju zahtijevaju pretraživanje maligne bolesti. Histološka osobitost dermatomiozitisa je perifascikularna atrofija, naspram ostalih upalnih mioopatija obilježenih predominacijom limfocita. S obzirom na česta preklapanja mikroskopskih nalaza upalnih mioopatija posebice su važne različitosti koje pomažu u diferencijaciji bolesti. U *inclusion body* miozitisu prisutne su tzv. obrubljene vakuole koje se ne nalaze u dermatomiozitisu (3).

U dermatomiozitisu povezanom s malignom bolešću dolazi do brzog razvoja konfluirajućeg eritema koji se širi prema podlakticama duž ekstenzornih tetiva. Izražene su linearne ljubičaste makule, ekzorijacije i erozije uz svrbež kože. U dijela oboljelih prisutan je bol i otok dok se u svih bolesnika javlja otežano ustajanje iz stolice i nemogućnost penjanja uza stube. Karakteristična klinička značajka je nagla slabost mišića zdjelice i grudnog koša koja se razvija kroz nekoliko tjedana do mjesec dana. Rabdomioliza i mioglobinurija se također mogu javiti. U pojedinim bolesnika vodeći simptom može biti disfagija ili nazalna regurgitacija. Prisustvo ma-

nifestacija poput Raynaudovog fenomena, intersticijske bolesti pluća, miokarditisa, sklerodaktilije, simetričnog artritisa, lokaliziranog otoka kože otežava diferencijaciju prema drugim bolestima vezivnog tkiva. Najčešći prodromalni oblik je astenija i simetrični poliartritis uz zakočenost i ograničenje pokreta zbog čega se često pogrešno postavlja dijagnoza reumatoidnog artritisa. Liječenjem maligne bolesti dolazi do povlačenja dermatomiozitisa, a zanimljivo je da relapsu maligne bolesti prethodi egzacerbacija dermatomiozitisa (7,8).

Bolesnici s povišenim titrom anti-snU1 RNP protutijela povezuju se s miješanom bolešću vezivnog tkiva ili nediferenciranom autoimunom bolešću. Prisutstvo anti-tRNA sintetaza protutijelima ili anti Jo1(histidyl-tRNA) u bolesnika s miozitisom povezano je s intersticijskom bolešću pluća predskazatelj je loše prognoze (1). Miozitis ili miopatija često su značajke sistemske skleroze (SSc), dok je preklapanje SSc s polimiozitisom povezano s prisutnošću anti-PM Scl protutijela. Anti Jo1 protutijela nisu prisutna u bolesnika s preklapanjem PM/DM i SSc, već su isključivo vezana za polimiozitis s pridruženim artritismom i alveolitismom (9).

#### Literatura

1. Ioannou Y, Sultan S, Isenberg DA. Myositis overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:468-74.
2. Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Press Med* 2011;40:237-47.
3. Zahr ZA, Bear AN. Malignancy and myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:208-15.
4. So MW, Koo BS, Kim YG. i sur. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2011;38:2432-5.
5. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M. i sur. Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011;21:178-83.
6. Limaye V, Luke C, Tucker G. i sur. The incidence and associations of malignancy in a large cohort of patients with biopsy-determined idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatol Int* 2012;26 [Epub ahead of print].
7. Zaba LC, Fiorentino DF. Skin disease in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;17 [Epub ahead of print]
8. Madan V, Chino YH, Griffiths CE. i sur. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:451-5.
9. Pope JE. Scleroderma overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:704-10.
10. Garton MJ, Isenberg DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases. *Br J Rheumatol* 1997;36:1067-74.
11. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006;24:393-413.
12. Rohekar S, Rubin L. Development of polymyositis after long-standing rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:362-3.
13. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:664-75.
14. Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I. i sur. Pulmonary manifestations of systemic autoimmune diseases. *Medica* 2011;6:224-9.
15. Santo AH, Souza JM, Pinheiro CE. i sur. Trends in dermatomyositis- and polymyositis-related mortality in the state of São Paulo, Brazil, 1985-2007: multiple cause-of-death analysis. *BMC Public Health* 2010;10:597.

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

## ANTI-SINTETAZA SINDROM ANTI-SYNTHEASE SYNDROME

Srđan Novak

### Sažetak

Anti-sintetaza sindrom obuhvaća skupinu idiopatskih upalnih miozitisisa uz karakteristično serološko obilježje - protutijela na aminoacil tRNA sintetazu (ARS). U kliničkoj slici takvih bolesnika javlja se miozitis i/ili intersticijska bolest pluća (IBP) i/ili artritis i/ili povišena temperatura i/ili Raynaudov sindrom te ponekad i karakteristični izgled ruku tzv. mehaničarske ruke. Miozitis u takvih bolesnika može biti prikriiven a nekad i potpuno odsutan dok je IBP glavni uzrok morbiditeta i determi-

nira prognozu bolesti. Do danas je opisano osam različitih anti-sintetaza protutijela a najčešća su anti-histidil tRNA protutijela. Bolesnici s drugim anti-ARS protutijelima uobičajeno imaju teže oblike IBP. Lijek izbora su glukokortikoidi u dozi 1 mg/kg uz imunosupresivni lijek (azatioprin ili metotreksat) dok je u težih oblika IBP potrebno i liječenje ciklofosfamidom. U novije vrijeme opisana je uspješna primjena rituksimaba u kombinaciji s ciklofosfamidom.

### Ključne riječi

anti-sintetaza sindrom, dermatomiozitis, intersticijska bolest pluća, polimiozitis, liječenje

### Summary

Antysynthetase syndrome is considered as a group of idiopathic inflammatory myositis with characteristic serologic hallmark - antibodies which recognise the aminoacyl-tRNA synthetases (ARS). Clinical picture of those patients contains myositis and/or interstitial lung disease (ILD) and/or arthritis and/or fever and/or Raynaud phenomenon and sometimes characteristic look of mechanic's hands. Myositis can be overt, sometimes even absent, while IBP is major cause of morbidity and determines the

outcome of the disease. Untill now eight different antysynthetase autoantibodies are recognised, and most frequent are findings of anti-histidyl-tRNA synthetase antibodies. Patients with other ARS autoantibodies usually have severe ILD. Drug of choice are steroids in dosage of 1 mg/kg with immunosupresive agent (azatioprin or methotrexate) while in severe IBP cyclophosphamide is needed. Recently succesful treatment with rituximab in combination with cyclophosphamide is reported.

### Keywords

antisynthetase syndrome, dermatomyositis, interstitial lung disease, polymyositis, treatment

### Uvod

Anti-sintetaza sindrom (ASS) kao zaseban entitet prvi je puta opisan 1990. i to u bolesnika koji su imali kliničku sliku polimiozitisa i intersticijske bolesti pluća (IBP) te protutijela na aminoacil transfernu RNA sintetazu (anti-ARS) (1). Obzirom da su polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) vrlo heterogena skupina bolesti upravo je detekcija specifičnih protutijela vezanih za

miozitis dovela do mogućnosti izdvajanja homogenijih oblika PM/DM te je antisintetaza sindrom jedan od takvih. Iako su inicijalno opisani bolesnici s anti-ARS imali kliničku sliku miozitisa i IBP, kasniji opisi pokazali su da se u tih bolesnika karakteristično mogu još javljati artritis, Raynaud fenomen i karakteristični izgled ruku tzv. *mehaničarske ruke* (2-5).

### Definicija

Internacionalano prihvaćene definicije anti-sintetaza sindroma (ASS) nema. Iako u nekim istraživanjima ASS obuhvaća sve bolesnike koji imaju ARS protutijela bez obzira na klinička obilježja, općenito je pri-

hvaćen stav da je IBP glavno kliničko obilježje ASS te je uz pozitivna ARS protutijela potrebno za postavljanje dijagnoze. To potvrđuje prisustvo IBP u 64-100% bolesnika s anti-ARS protutijelima (1,3,5-7). Miozitis



može biti prkriven, a težina miozitisa može biti različita. Obično je miozitis u ASS manje težak nego u DM i PM bez anti-ARS protutijela. Nadalje, bolesnici s anti-ARS uopće ne moraju imati klinička i laboratorijska obilježja bolesti te tada govorimo o amio-patskom ASS. Nedavno su predloženi kriteriji koji sugeriraju da je za dijagnozu bolesti uz pozitivna anti-ARS protutijela potrebno imati jedno od karktersičnih kliničkih obilježja:

### Serološka obilježja

Serološko obilježje po kojem je sindrom dobio ime su protutijela na aminoacil-tRNA sintetazu - obitelj enzima koji kataliziraju formiranje aminocil tRNA od specifičnih aminokiselina. U bolesnika s PM do danas je opisano osam protutijela na različite sintetaze (histidil-, treonil-, alanil-, isoleucil-, glicil-, asparaginil-, fenilalanil- i tirozil-tRNA sintetazu) koja zovemo antisintetaza protutijelima (9,10) (tablica).

Sve sintetaze nalaze se u citoplazmi koja je mjesto sinteze proteina. Protutijela na sintetaze na IIF HEP-2 stanica daju difuzni citoplazmatski uzorak. Među antisin-

Tablica. Anti-sintetaza protutijela  
Table. Anti-synthetase antibodies

Aminoacil-tRNA sintetaza (antigen)	Anti-sintetaza protutijelo
histidil	Anti-Jo-1
alanil	Anti-PL-12
treonil	Anti-PL-7
glicil	Anti-EJ
isoleucil	Anti-OJ
asparaginil	Anti-KS
fenilalanil	Anti-Zo
tirozil	Anti-Ha

### Epidemiologija

ASS je rijetka bolest, opisana u bijelaca, Azijata i Afro-Amerikanaca. Točna prevalencija je nepoznata. Obzirom da je prevalencija PM/DM oko 15/1.000.000, a 25 % bolesnika s PM/DM ima anti-ARS može se sma-

### Genetika

U bolesnika s ASS protutijelima nađena je značajna povezanost s nekima od HLA antigena II razreda,

### Klinička slika

Kako je već ranije rečeno bolesnici s ASS prezentiraju se kliničkom slikom koja može uključivati miozitis, IBP, artritis, povišenu temperaturu, Raynaudov fenomen te *mehaničarske ruke*. Naravno, ne moraju biti prisutni svi simptomi bolesti.

Pri nastupu bolesti respiratorni simptomi prisutni su u 40-60 % bolesnika i često su praćeni povišenom temperaturom i gubitkom apetita (9). Najčešće se simp-

miozitis, IBP, artritis, povišenu temperaturu, Raynaud fenomen ili *mehaničarske ruke* (8), ali prijedlog je je izazvao iopravdane kritike koje sugeriraju da miozitis i/ili IBP moraju biti prisutni da bi se postavilo dijagnozu ASS. (9). U radovima kliničara se sve više spominje i termin kompletnog odnosno inkompletnog ASS obzirom na prisustvo/nepisustvo svih karkterističnih kliničkih obilježja.

tetaza protutijelima najčešće je anti-Jo1 protutijelo (anti-histidil tRNA sinteza) te kada se govori o ASS najčešće se podrazumijeva upravo oblik povezan s ovim protutijelom. Također, metode određivanja ovog protutijela (ELISA) su najčešće široko dostupne dok se ostala protutijela određuju u usko specijaliziranim laboratorijima, metodama imunodifuzije i imunoprecipitacije (10-13) te je moguće da ponekad ASS ostaju neprepoznati upravo zbog nemogućnosti određivanja tih protutijela. Anti-histidil tRNA (anti-Jo1) protutijela su najčešća protutijela i nalazimo ih u oko 15-30 % bolesnika s PM/DM (1,10,11), dok su ostala prisutna znatno rjeđe: anti PL-7 i anti-PL-12 u 3-4 %, a anti OJ, te nedavno opisana anti-EJ, anti-KS, anti-Zo i anti Ha u <2 % bolesnika s PM/DM (9-14). U bolesnika s ASS anti Jo-1 protutijelo prisutno je u 68-87 % (7,17,20). Jedno istraživanje ukazalo je da anti-Jo1 protutijela koreliraju s aktivnošću bolesti ali ti podaci još čekaju potvrdu na većem uzorku (15). Serumi bolesnika s ASS obično sadrže protutijelo na jednu sintetazu, ali su opisani i sindromi u kojima je serum sadržavao protutijela na različite sintetaze (3,10,11,14). Također, u bolesnika s ASS često (do u 50 %) je pisutno i anti-SSA protutijelo i to naročito anti-Ro52 (20). Čini se da prisustvo tog protutijela determinira teže oblike IBP s fibrozom (3).

trati da je prevalencija ASS oko 3-4/100.000 (9). ASS se može javiti u svakoj životnoj dobi, najčešće između 40-60 godina, dva puta češće u žena nego u muškaraca (1,5,15,16).

prvenstveno s HLA-DR3 (DRB1\*0301), DQA1\*0501 ili DQA1\*0401 (17).

tomi IBP i miozitisa javljaju istovremeno, iako nerijetko respiratorni simptomi prethode bolesti (1). IBP je prisutna u 60-90 % bolesnika s ASS zavisno o senzitivnosti metoda kojom se detektira (3,6,9,14-16). Težina IBP na početku bolesti determinira klinički ishod bolesti (16,30). U bolesnika s anti-PL 12 protutijelima IBP prisutna je u 90-100 % i ti bolesnici često nemaju znakove miozitisa (16,21), dok se u bolesnika s anti-Jo1 opisuje u 50-75 %

(19,20). Respiratorna simptomatologija najčešće uključuje kašalj, kratkoću daha, intoleranciju napora i dispneju. Razlikujemo tri moguća tipa nastupa respiratornih smetnji. Tip I označava akutan početak, tip II postepen dok je tip III zapravo asimptomatski a IBP se razvija u kasnijem tijeku bolesti (9). Funkcijski testovi pluća uobičajeno pokazuju restriktivne smetnje uz smanjenje FVC-a i difuzije za CO. CT visoke rezolucije može ukazivati na različite patološke supstrate a najčešće su prisutne *ground glass* i linearne opacifikacije, subleuralna fibroza i bronhiektazije. U nekim slučajevima u kratkom vremenu mogu se razviti saćasta pluća. Patohistološki oblici IBP koji se javljuju održano s miozitisima su obliterirajući bronhiolitis s organizirajućom pneumonijom (BOOP, od eng. *bronhiolitis obliterans with organizing pneumonia*), difuzno alveolarno oštećenje (DAD, od eng. *diffuse alveolar damage*), uobičajena intersticijska pneumonija (UIP, od eng. *usual interstitial pneumonia*) i nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP, od eng. *nonspecific interstitial pneumonia*) (16,19,22,23). Najčešći su NSIP i BOOP koji imaju bolju prognozu i to zato što najčešće dobro odgovaraju na liječenje glukokortikoidima (19,23) dok najlošiju prognozu ima DAD (22).

Simptomi mišićne slabosti u početku bolesti javljaju se u 20-50% bolesnika (9), dok podaci o akumulacijskoj incidenciji variraju od 50-94% ovisno o metodama detekcije miozitisa (3). Kao i kod PM/DM bez anti-ARS dominantno je zahvaćena proksimalna i aksijalna muskulatura a mogu biti prisutni i bolovi. Može se reći, da je miozitis u ASS obično blaži nego u PM/DM bez anti-ARS te serumske vrijednosti kreatinin kinaze (CK) obično ne prelaze 5000 (1,5), iako su opisani i ASS u kojima je CK dosežao i desetke tisuća uz vrlo izraženu simptomatologiju (24). Podaci o patohistološkim nalazima zahvaćenih mišića nisu konzistentni. Opisani su i uzorci karakteristični za PM s perimizijском upalom s fragmentacijama i perifascikluarnim mio-patskim promjenama ali i nalazi karakteristični za PM u kojima dominira endomizijiska upala (20,22). Obzirom na čestu udruženost s kožnim promjenama, kao i na prisustvo vaskularnih promjena na noktima koje se

### Liječenje

Liječenje ASS je obzirom da nema kontroliranih kliničkih studija empirijsko i predstavlja klinički izazov. Standardno liječenje uključuje glukokortikoide uz dodavanje imunosupresivnih lijekova. Iako nema prospektivnih istraživanja, glukokortikoidi su obzirom na dokazanu učinkovitost u liječenju PM/DM prvi lijek izbora. Kao i kod dominantno prisutne kliničke slike miozitisa, tako i akutnom nastupu respiratorne simptomatologije uobičajena je primjena prednizona 1 mg/kg/dan. U nekim centrima, naročito kod perakutne plućne simptomatologije, primjenjuju se pulsevi metilprednizolona (500-

vide kapilaroskopijom (5), može se ipak reći da u patohistološkim promjenama mišića u ASS dominiraju vaskularne promjene (9). Već je ranije naglašeno do bolesnici s ASS mogu imati vrlo blagi ili prikriveni oblik miozitisa dok nekad uopće ne moraju imati znakove miozitisa (5,11,25,26). Takav oblik nazivamo amio-patski DM/PM što implicira da kod bolesnika s naglim nastupom intersticijske bolesti pluća uz npr. artritis ili mehaničarske ruke moramo pomišljati na ovaj sindrom. Najčešće takvi bolesnici (u oko 60% slučajeva) imaju anti-PL-12 protutijela (16), ali mogu biti prisutna i druga rijetka protutijela kao npr. anti-PL7. U skupini bolesnika s anti-KS protutijelima opisanoj u Japanu nije nađeno znakova miozitisa već samo IBP i artritis (11). Međutim i u manjem broju (<5%) bolesnika s anti-Jo1 protutijelima miozitis može biti vrlo prikriven ili potpuno odsutan a u klinčkoj slici dominira IBP (18,25,26).

Artritis je relativno čest simptom ASS i opisuje se u 40-80% bolesnika (1,5,6,18,26). Radi se najčešće o neerozivnom artritisu koji može biti simetričan, zahvaćati šake i teško ga je razlikovati od reumatoidnog artritisa (27). Iako rijetka, subluksirajuća artropatija koja zahvaća distalne zglobove šaka smatra se karakterističnim nalazom ASS (28).

Karakteristične kožne promjene poput ljuštenja kože i fisura javljaju se na šakama i to naročito na lateralnim i distalnim dijelovima. Takav izgled šaka nazivamo *mehaničarske ruke*, a one se javljaju u 0-35% bolesnika s ASS (1,5,6,15). Patohistološki nalaz tih promjena ukazuje na mononuklearni infiltrat oko malih krvnih žila uz depozite mucina u dermisu. Osim tih promjena može kao i u DM, biti prisutan helioptropan osip te Gotronove papule.

Raynaud fenomen je najčešći vaskularni simptom i opisuje se u 30-50% bolesnika s ASS (1,3,5,6,15).

Od manje čestih simptoma važno je spomenuti dismotiliet distalnog dijela jednjaka obzirom da disfagija može dovesti do aspiracije i tako dodatno kompromitirati respiratorni sustav. Učestalost takvih poremećaja varira obzirom na metode detekcije, a kreće se od 5-50% (5,15)

1000 mg i.v. tijekom 3 dana) (9). U slučajevima tipa II plućnog zahvaćanja koje ima subakutni tijek preferira se prednizon 0,5 mg/kg (9). Od imunosupresivnih lijekova uz glukokortikoide najčešće se primjenjuju ciklofosfamid, azatioprin i metotreksat te je u većine bolesnika potrebno kombinirano liječenje. U retrospektivnom istraživanju francuskih autora 84% bolesnika zahtijevalo je kombinirano liječenje glukokortikoidima i imunosupresivima (30). Izbor imunosupresivnog lijeka ovisi o težini nastupa bolesti tako da se u bolesnika s progresivnom respiratornom simptomatologijom kao prvi lijek izbora

nameće ciklofosfamid, najčešće u pulsним dozama. U zadnjih nekoliko godina objavljeno je više prikaza slučajeva u kojim se uspješnom pokazala primjena rituksimaba u liječenju refraktornih ASS (31,32), dok norveški autori u bolesnika s akutnom i brzo progresivnom IBP

sugeriraju kombinirano liječenje rituksimabom, ciklofosfamidom i GK (9,33). Također su opisane uspješne primjene mikofenolat mofertila, takrolimusa i ciklosporina (34). U bolesnika s refraktornim oblicima IBP u obzir dolazi i transplantacija pluća (35).

## Literatura

1. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL. i sur. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990; 77(282):1019-38.
2. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S. i sur. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39(3):233-41.
3. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(3):175-81.
4. Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH, Miller FW. Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 1992;35(7):821-30.
5. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2006;55(5):791-8.
6. Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M, Chwalinska-Sadowska H, Zabek J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2006;39(3):243-7.
7. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K. i sur. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):2183-92.
8. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV. i sur. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138(6):1464-74.
9. Gran JT, Molberg O. The Antisynthetase Syndrome, Idiopathic Inflammatory Myopathies - Recent Developments; Ur. Prof. Jan Tore Gran, ISBN: 978-953-307-694-2, InTech 2011, dostupno na <http://www.intechopen.com/books/idiopathic-inflammatory-myopathies-recent-developments/theantisynthetase-syndrome>
10. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8(3):196-203.
11. Hirakata M, Suwa A, Takada T. i sur. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1295-303.
12. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):1005-8.
13. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):842-5.
14. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(6):253-9.
15. Stone KB, Oddis CV, Fertig N. i sur. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):3125-31.
16. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E. i sur. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(5):972-6.
17. Chinoy H, Salway F, Fertig N. i sur. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Res Ther* 2006;8(1):R13.
18. Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M. i sur. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2007;34(5):1012-8.
19. Korededa Y, Higashimoto I, Yamamoto M. i sur. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med* 2010;49(5):361-9.
20. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Trojanov Y, Senecal JL. Heterogenicity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and clinical outcomes. *Arthritis Rheum Res Ther* 2007;9(4):R78.
21. Kaliuri M, Sahn SA, Oddis CV. i sur. Clinical profile of anti-PL autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest* 2009;135(6):1550-6.
22. Fathi M, Lundberg E. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:701-706.
23. Yousem SA, Gibson K, Kaminski N, Oddis CV, ascherman DP. The pulmonary histopathological mani-

festation of the anti-1 tRNA synthetase syndrome. *Mod Pathol* 2010;23(6):874-80.

24. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol* 2011;37(1):100-9.

25. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26(1):459-6.

26. Gomard-Menesson E, Fabien N, Cordier JF, Ninet J, Tebib J, Rousset H. Clinical significance of anti-histidyl-tRNA synthetase (Jo1) autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Aug;1109:414-20.

27. Mumm GE, McKown KM, Bell CL. Antisynthetase syndrome presenting as rheumatoid-like polyarthritis. *J Clin Rheumatol* 2010;16(7):307-12.

28. Meyer O, Charlanne H, Cherin P. i sur. Subluxing arthropathy: an unusual manifestation of the antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan;68(1):152-3.

29. Mii S, Kobayashi R, Nakano T. i sur. A histopathologic study of mechanic hands associated with

dermatomyositis: a report of five cases. *Int J Dermatol* 2009;48(1):117-82.

30. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D. i sur. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008;63(1):53-9.

31. Ball EM, Savage EM, Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(5):1013.

32. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay CRituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):974-7.

33. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):968-71.

34. Kotani T, Makino S, Takeuchi T. i sur. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008;35(2):254-9.

35. Sem M, Lund MB, Molberg O. Long-term outcome of lung transplantation in a patient with the anti-synthetase syndrome. *Scand J Rheumatol* 2011;40(4):327-8.



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

## RIJETKI MIOZITISI I MIOPATIJE RARE MYOSITIDES AND MYOPATHIES

Nada Čikeš ♦ Marko Barešić

### Sažetak

Upalne bolesti mišića obuhvaćaju dermatomiozitis, polimiozitis, miozitis s inkluzijskim tijelima te sekundarne upalne miopatije u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva, malignih bolesti, sarkoidoze i Behçetove bolesti. U članku se prikazuje miozitis s inkluzijskim tijelima.

Diferencijalna dijagnoza proksimalne mišićne slabosti uključuje i niz neupalnih miopatija. Kao primjer miopatije koju izazivaju lijekovi prikazuje se statinska miopatija. U skupini infektivnih miopatija izdvojene su parazitske miopatije. Ukratko su prikazane endokrine miopatije.

### Ključne riječi

miozitis, miopatija, infektivna miopatija, miopatija uslijed lijekova

### Summary

Inflammatory myopathies comprise dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis, secondary myopathies associated with connective tissue diseases, malignancies, sarcoidosis and Behçet's disease. In the article the inclusion body myositis is presented.

Differential diagnosis of proximal muscle weakness also includes certain non-inflammatory myopathies. The statin myopathy, as an example of the drug-induced myotoxicity, is elaborated. The infectious myopathies are described with the emphasis on parasitic myopathy. The endocrine myopathies are overviewed.

### Keywords

myositis, myopathy, infectious myopathy, drug-induced myopathy

### Uvod

Miopatije kao bolesti skeletnog mišića mogu biti rezultat upale u sklopu autoimune bolesti, genetskog defekta strukturnog proteina, metaboličkog poremećaja, infekcije, djelovanja lijekova itd. Obično se očituju simetričnom slabošću proksimalne skupine mišića, mijalgijama, netolerancijom napora, u serumu se mogu utvrditi povišene vrijednosti kreatin kinaze (CK). Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir idiopatske upalne bolesti - polimi-

ozitis, dermatomiozitis i miozitis s inkluzijskim tijelima te sekundarne upalne promjene u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva, malignih bolesti, sarkoidoze i Behçetove bolesti. Diferencijalna dijagnoza proksimalne mišićne slabosti uključuje i niz neupalnih miopatija. Među miopatijama koje izazivaju lijekovi najčešće se spominju statinske miopatije. Postoji niz virusnih, bakterijskih i parazitskih infekcija koje se mogu očitovati miopatijom (1).

### Miozitis s inkluzijskim tijelima

Miozitis s inkluzijskim tijelima (IBM, prema eng. *inclusion body myositis*) je stečena bolest mišića, progresivnog tijeka, izrazito rezistentna na različite načine liječenja. Učestalost se procjenjuje na 4-9 oboljelih na milijun stanovnika. Mišićna slabost kao glavna karakteristika bolesti nastupa postupno i podmuklo tijekom više mjeseci i godina. Od pojave prvih simptoma do konačne dijagnoze prosječno prođe oko 5-6 godina. Zahvaćenost mišića najprije se očituje kao slabost distalne muskulature gornjih

udova, te kasnije i proksimalne muskulature ruku i nogu zbog čega u bolesnika nastaju smetnje vezane uz hod. Bolesnici navode otežano ustajanje, izvođenje čučnja, a u kasnijem tijeku bolesti dolazi do značajne atrofije muskulature. Značajan broj bolesnika opisuje i disfagiju (1-4).

Jasan etiološki uzrok IBM-a do danas nije točno poznat. Pretpostavlja se da je riječ o multifaktorski nastaloj bolesti s čimbenicima naslijeđa, okoliša, životnog stila i starenja organizma.

Postoje dva oblika IBM-a. Hereditarni oblik (hIBM) uključuje cijeli spektar autosomno dominantnih i autosomno recesivnih mišićnih poremećaja od kojih oboli mlađa populacija. Sporadični oblik (sIBM) najčešće zahvaća stariju populaciju (>50 godina) i nema hereditarnu podlogu.

IBM se najčešće pojavljuje kao samostalna bolest, no vrlo često je udružen s drugim sustavnim autoimunim bolestima (sistemska eritemski lupus, Sjögrenov sindrom, sistemska skleroza i sl.) (1-5).

Do dijagnoze se dolazi na temelju anamneze i statusa bolesnika te uvidom u relevantne laboratorijske i radiološke pretrage (posebno slikovne metode: ultrazvučni pregled i magnetska rezonancija). Za napomenuti je da su vrijednosti kreatin fosfokinaze (CK) u IBM-u povišene, no mogu biti i u granicama normale. Biopsija mišića je sljedeći korak obrade, a histopatološki nalaz je vrlo karakterističan za IBM. Svjetlosna, no prije svega elektronska mikroskopija uzorka biopata aficiranog mišića otkriva postojanje nazubljenih vakuola, infiltraciju mononuklearima vlakana koja nisu nekrotična te upalu endomizija. Po filamentoznim inkluzijskim tijelima bolest je i dobila ime. U mišićnim vlaknima identificirano je patološko nakupljanje različitih bjelančevina (npr.

amiloid-beta). Takav nalaz govori u prilog kombiniranog degenerativnog i upalnog procesa kao najvjerojatnijeg patofiziološkog mehanizma nastanka bolesti (2,5-6).

IBM je vrlo rezistentan na različite vidove liječenja. Glukokortikoidi (čak i u pulsним dozama) nisu u većini slučajeva bili učinkoviti. Sporadično su opisivani bolesnici koji su reagirali na navedenu terapiju smirivanjem simptoma bolesti kroz nekoliko mjeseci, no nakon toga bolest se nastavila svojim tijekom. Dugotrajno liječenje prednizonom, unatoč normalizaciji vrijednosti CK može čak i pogoršati simptome (ijatrogena steroidna miopatija) i pridonijeti nakupljanju amiloida u mišićnim vlaknima. Ostali immunosupresivni lijekovi (metotreksat, azatioprin i sl.) također se nisu pokazali posebno uspješnima. Pregledom medicinske literature (mahom prikaza slučajeva) razabire se da je liječenje pokušano i anti-T-limfocitnim globulinima, anabolicima, mikofenolat-mofetilom, analogima ACTH, blokatorima TNF-alfa, tocilizumabom, te alemtuzumabom, no premalen broj opisanih slučajeva ne dozvoljava jasan zaključak o uspješnosti terapije. Suportivna nefarmakološka terapija (fizikalna terapija) je također bitna. Prognoza IBM-a je loša i u većine bolesnika završava preuranjenom smrću (2,5-6).

### Statinska miopatija

Statini su lijekovi indicirani u liječenju hiperkolesterolemije, važnog čimbenika oboljenja srca i krvnih žila, te induktora ateroskleroze. Mehanizam njihova djelovanja je blokiranje enzima 3-hidroksi, 3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze. Primjenjuju se učestalo u svakodnevnoj liječničkoj praksi. Među najučestalije nuspojave statina ubrajaju se one vezane uz utjecaj na tjelesne mišiće (nuspojave se pojavljuju u oko 10% bolesnika koji uzimaju statine). U većine bolesnika mišićni simptomi javljaju se od jedan do šest mjeseci nakon početka statinske terapije ili povišenja doze statina kojega bolesnik već uzima (7-8).

Razlikujemo čitav spektar nuspojava statina, tj. njihove miotoksičnosti: asimptomatski porast serumske CK - slučajni nalaz prilikom rutinske analize krvi; mišićna bol - uredan i/ili povišen CK uz bolove u mišićima; miozitis - biopsijom i patohistološkom analizom mišića dokazana upalna podloga simptoma; te najteži oblik rabdomiolizu - porast CK, klinička slika bolova u mišićima uz akutno pogoršanje bubrežne funkcije uvjetovano začepljenjem tubula mišićnim debrisom nastalim raspadom mišića. Učestalost rabdomiolize višestruko se povećava (do 12x) u bolesnika na kombiniranoj terapiji statinima i gemfibrozilom (razlog zašto je 2001. godine cerivastatin povučen s tržišta), te ostalih lijekova koji se metaboliziraju preko citokroma P-450.

Točni patofiziološki mehanizmi miotoksičnosti nisu sasvim poznati. Od pretpostavljenih mehanizama iz-

dvajaju se sljedeći: 1. mitohondrijska teorija deficijencije ubikvina tj. koenzima Q (CoA10) koja nastaje inhibicijom sinteze mevalonata statinima, prekursora kolesterola i CoQ10; 2. poremećaj homeostaze ionskog kalcija; 3. deplecija izoprenoida statinima te posljedična apoptoza i aktivacija proteolitičkog enzima kaspaze 3.

Čimbenici rizika za razvoj statinske miopatije uključuju brojne endogene (ženski spol, dob >80 godina, hipertenzija, šećerna bolest, hipotireoza, sitna tjelesna građa, oštećenje bubrežne i jetrene funkcije, prethodna anamneza osobne ili obiteljske mišićne bolesti i polimorfizam citokroma P-450) i egzogene uzroke (lijekovi - amiodaron, ciklosporin, anti-HIV proteaze, fibrati, antifungici, varfarin, makrolidi; sok od grejpfruta; tjelesna trauma i ekstremni tjelesni napor). Postoje podaci da su simvastatin i atorvastatin najčešće uzrokovali miotoksičnost (14,9-18,2% u dozama od 40-80 mg), dok su najmanje nuspojava uzrokovali fluvastatin i rosuvastatin. Studije koje bi usporedile nuspojave jednog u odnosu na drugi statin nisu rađene, stoga je teško izvući točne podatke o nuspojava-ma statina (9-12).

Do dijagnoze se dolazi adekvatnim i detaljnim uzimanjem anamnestičkih podataka bolesnika i uvidom u lijekove koje uzima. Laboratorijski nalazi, radiološke i neurološke pretrage te patohistološka analiza biopata aficiranog mišića algoritam su postavljanja točne dijagnoze statinske miopatije.

Liječenje statinske miopatije uključuje pravovremeni prekid okrivljenog lijeka, te ostalu suportivnu terapiju. U većini slučajeva u narednim tjednima i/ili mjesecima po isključenju statina dolazi do potpunog oporavka bolesnika, bez ikakvih posljedica uz vrlo dobru prognozu. Statin treba zamijeniti odgovarajućim drugim lijekom za sniženje razine masnoća u krvi. U malog broja bolesnika ne dolazi do nestanka simptoma miopatije nakon isključenja statina. Smatra se da se u tim slučajevima

### **Infekcijske miopatije**

Infekcijske miopatije uključuju skupinu rijetkih uzroka oštećenja mišićnih struktura širokim spektrom bakterija, virusa, gljiva i parazita. Unutar te skupine parazitske bolesti su najčešće odgovorne za miotoksičnost.

Miopatije uzrokovane bakterijama su vrlo rijetke te su najčešće uzrokovane zlatnim stafilokokom i klostrijom *perfringens* (piomiozitis; plinska gangrena). Posebno podložni bolesnici su oni koji primaju imuno-

### **Parazitske miopatije**

Prilikom postavljene sumnje na parazitsku miopatiju veliku važnost ima točno i detaljno uzimanje anamnestičkih te prije svega epidemioloških podataka uz prisutnost tipične kliničke slike (zahvaćenost mišića). Podatak da oboljela osoba živi u seoskom okruženju i posjeduje domaće životinje ili je bila u kontaktu s divljim životinjama u prirodi pomaže u postavljanju točne dijagnoze. Podatak o putovanjima u inozemstvo (pogotovo egzotičnije zemlje) također je bitan. Uz povišene serumske vrijednosti CK u diferencijalnoj bijeloj krvnoj slici može se zabilježiti eozinofilija (broj eozinofila u periferiji  $>0,45 \times 10^9/l$ ).

Paraziti najčešće okrivljeni za razvoj miopatija su tzv. tkivni paraziti, a najčešće bolesti su: trihineloz (uzročnik: *Trichinella spiralis*), cisticerkoza (uzročnik: *Taenia solium*) i toksoplazmoza (uzročnik: *Toxoplasma gondii*). Predstadiji nekih navedenih parazita tijekom dijela životnog ciklusa ili zrele jedinke obitavaju u skeletnim mišićima (14-15).

### **Endokrine miopatije**

Bolesti endokrinog sustava mogu se očitovati simptomima oštećenja više organskih sustava, među kojima može biti i slika oštećenja mišića. Miopatija se obično očituje mišićnom slabošću, bolovima, grčevima i spazmima te osjetljivošću mišića, najčešće kao slabost proksimalnih skupina mišića udova; mišićna slabost najčešće nije prisutna među simptomima i znakovima, koji se opisuju već pri nastupu bolesti (16).

#### **Poremećaji nadbubrežne žlijezde**

Hiperkorticizam u sklopu pituitarne ili ektopične povećane produkcije ACTH, tumora nadbubrežne žlijezde ili u slučajevima terapijske primjene glukokortikoida može se klinički prikazati slikom tzv. steroidne miopa-

ma radi o nekrotizirajućoj autoimunoj miopatiji (NAM) koja zahtijeva započinjanje dodatne imunosupresivne terapije. NAM se najčešće javlja nakon tri godine statinske terapije. Ukoliko dođe do rabdomiolize potreban je svakako hospitalizacija i nadzor serumske razine CK, te parametara bubrežne funkcije i dnevne diureze. Kod najtežih oblika rabdomiolize i oštećenja bubrega privremeno (ili trajno) potrebno je uključiti postupke zamjene bubrežne funkcije (hemodijalizu) (8-12).

supresivnu terapiju, boluju od HIV-bolesti, šećerne bolesti ili bolesti jetre.

Gljivičnim miopatijama/miozitisima također su skloni imunokompromitirani bolesnici, a najčešći uzročnici su: *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci* i *Fusarium spp.*

Virusi koji najčešće uzrokuju miozitis su: adenovirusi, influenza A i B, hepatitis B i C te HTLV (1,13).

Tkivne parazitoze su primarno bolesti životinja, no od nekih od njih mogu oboljeti i ljudi koji na različite načine (dodirom, ingestijom) dođu u kontakt s jedinkama. Larve trihinele dospiju u ljudsko tijelo nedovoljno termički obrađenim mesnim proizvodima zaraženih životinja. Larve iz tankog crijeva limfnim i hematogenim putem diseminiraju u skeletne mišiće tijela te tamo započnu sazrijevanje u odrasle jedinke. Tada dolazi do nastanka kliničke slike mijalgija te porasta laboratorijskih vrijednosti CK i nastanka periferne eozinofilije.

Nakon uspješno postavljene dijagnoze slijedi ciljano liječenje usmjereno na uzročnika (antimikrobna terapija). Ponekad je potrebna multidisciplinarna suradnja internista-reumatologa, infektologa i kirurga. Prognoza infektivnih miopatija je uglavnom dobra. Nakon izlječenja nema značajnih mišićnih deficita (13-15).

tije. To je najčešća endokrina miopatija, a Cushing ju je opisao u svom izvornom prikazu bolesti. Obično nastupa postupno u tijeku bolesti, a očituje se slabošću proksimalnih mišića ruku i nogu te fleksora vrata. Opisuje se i akutna steroidna miopatija s generaliziranom slabošću nakon primjene većih doza glukokortikoida. Miopatija može biti povezana sa smanjenom sintezom ili povećanom razgradnjom proteina, poremećajem metabolizma ugljikohidrata, mitohondrijskim promjenama, poremećajima elektrolita, smanjenom ekscitabilnošću sarkolema. Terapijski izazvana steroidna miopatija češća je nakon primjene fluoriniranih steroida (deksametazon, triamcinolon), nego nakon prednizona. Aktivnost mišić-

nih enzima je obično normalna, premda vrijednosti CK u serumu mogu biti blago povišene. Elektromiografski nalaz je nespecifičan, a nema spontane električne aktivnosti. Slabost mišića popušta nakon obustavljanja terapije, a mišićni oporavak je bolji uz primjenu fizikalne terapije (16-19).

U primarnom hiperaldosteronizmu mišićna slabost je česti simptom pri pojavi bolesti. Periodičke epizode su karakteristične i obično se povezuju s hipokalemijom. Mišićna snaga se oporavlja, a periodična slabost nestaje kada se bolest liječi (17)

U hipoadrenalizmu opisuje se mišićna slabost u sklopu adisonске miopatije, slike sindroma kroničnog umora ili stanja poput fibromijalgije. Premda je Addison prikaz bolesti objavio još 1855. godine, prvi prikaz bolesnice s miopatijom i hiponatremijom uz prikaz elektromiograma opisan je 1987. godine. Nakon toga su uslijedili i drugi prikazi bolesnika. Miopatija može biti posljedica cirkulatorne insuficijencije, poremećenog balansa tekućine i elektrolita, poremećenog metabolizma ugljikohidrata i starvacije. Slika miopatije smiruje se nakon primjene kortikosteroida (17,20).

#### **Poremećaji štitnjače**

Klinička slika hipotireoze može obuhvatiti pojavu miopatije. Opisuje se slabost i atrofija proksimalnih skupina mišića, posebice muskulature zdjeličnog obruča. Mogu biti zahvaćeni pektoralni mišići. Opisuje se i akutna miopatija koja može biti povezana s koegzistentnom mijastenijom gravis. Bolesti štitnjače obuhvaćaju i oštećenje orbitalnih mišića, što se može očitovati slabošću očnih mišića ili poremećajem pokreta. Smatra se da je tireotoksična miopatija posljedica oštećenja funkcije mišićnih vlakana zbog povećanje razgradnje proteina, oksidacije lipida, poremećene mitohondrijske funkcije itd. Elektromiografski nalaz nije specifičan, nema spontane električne aktivnosti, promijenjen je u većine bolesnika. Serumski CK je obično normalan unatoč mišićne slabosti i atrofije. Patohistološki nalaz pokazuje nespecifične promjene, a histokemijski postoji atrofija pojedinih tipova fibrila. Uspješno liječenje hipertireoze dovo-

di do oporavka mišića. Tireotoksična periodička paraliza zahvaća proksimalne mišiće nogu, a zatim se širi na tuke i trup, rijetko bulbarne mišiće. Atake mogu trajati par sati, ali i par tjedana. Elektromiografski nalaz tada pokazuje miopatski uzorak (21-22).

Hipotireoidna miopatija se najčešće očituje slikom slabosti proksimalne skupine mišića u sklopu slike miksedema. Bolovi, grčevi i ukočenost su česti simptomima u hipotireozu, a blaža slabost pojavljuje se u trećine bolesnika. Miopatiju mogu imati bolesnici svih dobnih skupina i oba spola; međutim, hipotireoza a tako i tireoidna miopatija češća je u žena. Slabost može biti početni simptom hipotireoze ili se može javiti kasnije u sklopu bolesti. Može se pojaviti pseudomiotonija s odgođenom relaksacijom mišića. Nedostatna funkcija hormona štitnjače dovodi i do neuroloških sindroma, koje valja odvojiti od miopatije. Elektromiografski nalaz pokazuje redukciju trajanja akcijskog potencijala i porast broja polifazičnih jedinica u više od trećine bolesnika. Patohistološki nalaz je nespecifičan, a histokemijski se vidi atrofija i promjene vlakana. Kliničke, biokemijske i elektromiografske promjene su reverzibilne kad se bolesnik liječi supstitucijskom terapijom tireoidnog hormona (21,23-24).

#### **Poremećaji paratireoidne žlijezde**

Hipoparatireoidizam obilježava niska razina kalcija u krvi, koja interferira s normalnom mišićnom kontrakcijom i živčanom provodljivošću. Zato bolesnici s hipoparatireoidizmom uz parestezije i trnce imaju grčeve i teške spazme sve do tetanije, a najčešće zahvaćaju ruke i noge (17,25).

Hiperparatireoidizam, kao stanje povećane sekrecije paratireoidnog hormona (najčešće uslijed adenoma) dovodi do gubitka mišićne mase i miopatije koja obuhvaća proksimalne skupine mišića ruku i nogu. Opisuje se i miopatija u sklopu poremećaja paratireoidne žlijezde u multiploj endokrinnoj neoplaziji. Nedostatak vitamina D također je povezan s mišićnim simptomima uključujući mijalgije i proksimalnu miopatiju. Klinička slika obično izvrsno reagiran na nadomjesnu terapiju (17,26).

#### **Literatura**

1. Baer AN, Wortman RL. Metabolic, drug-induced and other non-inflammatory myopathies. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur.: *Rheumatology*. 4. izdanje. Mosby. 2008:1469-78.
2. Solorzano GE, Phillips LH 2nd. Inclusion body myositis: diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37(2):173-83.
3. Anić B, Pažanin L, Barešić M, Cerovec M, Mayer M, Bosnić D, Sentić M, Čikes N, Jurenić D, Žagar M, Rončević T. Inclusion body myositis - case report. *Neurol Croat* 2009;58(1-2):13-6.
4. Suzuki N, Aoki M. Inclusion body myositis. *Brain Nerve* 2011;63(11):1205-15.
5. Greenberg SA. Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2012;25(5):630-9.
6. Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Sep 5. [Epub ahead of print]
7. Oskarsson B. Myopathy: Five New Things. *Neurology* 2011;76:S14.
8. Huić M, Anić B, Čikeš N, Bosnić D, Sentić M, Markeljević J, Mayer M, Pažanin L. Myopathy wi-



th rhabdomyolysis as an adverse effect of simultaneous treatment with cerivastatin and gemfibrozil. *Liječ Vjesn* 2002;124 (3-4):73-76.

9. Ghataka A, Faheemb O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* 2010;210:337-343.

10. Tomaszewski M, Stêpień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep* 2011;63:859-866.

11. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Clev Clin J Med* 2011;78(6):393-403.

12. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Europ J Int Med* 2012;23:317-324.

13. Crum-Cianflone NF. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral Myositis. *Clinical Microbiology Reviews* 2008;473-49.

14. Bruschi F, Chiumiento L. Trichinella inflammatory myopathy: host or parasite strategy? *Parasites & Vectors* 2011;4:42.

15. El-Beshbishi SN, Ahmed NN, Mostafa SH, El-Ganainy GA. Parasitic infections and myositis. *Parasitol Res* 2012 Jan;110(1):1-18. Epub 2011 Sep 1.

16. Kendall-Taylor P, Turnbull DM. Endocrine myopathies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6394):705-708.

17. Jacobs-Kosmin D, DeHoratius RJ. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders.. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(1):64-9.

18. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J* 1968;123(4):158-73.

19. Pereira RM, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 2011;78(1):41-4.

20. Mor F, Green P, Wysenbeek AJ. Case report. Myopathy in Addison's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1987;46:81-83.

21. Somay G, Oflazoglu B, Us O, Surardamar A. Neuromuscular status of thyroid diseases: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47(2):67-78.

22. Costa RM, Dumitrascu OM, Gordon LK. Orbital myositis: diagnosis and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9(4):316-23.

23. Rodolico C, Toscano A, Benvenga S. et al. Myopathy as the persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 1998;8(11):1033-8.

24. Madhu SV, Jain R, Kant S, Prakash V, Kumar V. Myopathy presenting as a sole manifestation of hypothyroidism. *J Assoc Physicians India* 2010;58:569-70.

25. Shoback D: Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359(4):391-403.

26. Boudville N, Inderjeeth C, Elder GJ, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2010;73(3):299-304.

Dječja bolnica Srebrnjak ♦ Srebrnjak 100 ♦ 10000 Zagreb

## JUVENILNI DERMATOMIOZITIS JUVENILE DERMATOMYOSITIS

Lana Tambić Bukovac ♦ Marija Perica  
Mandica Vidović ♦ Lovro Lamot ♦ Miroslav Harjaček

### Sažetak

Juvenilni dermatomiozitis je najčešća bolest iz skupine idopatskih inflamatornih miopatija, koje predstavljaju heterogenu skupinu subakutnih, kroničnih i akutnih bolesti skeletnih mišića. Jedinstvena klinička prezentacija dermatomiozitisa obilježena je karakterističnim kožnim promjenama i progresivnom slabošću mišića. Juvenilni oblik dermatomiozitisa razlikuje se od adultnog, jer je riječ o sistemnoj vaskulopatiji, koja nije povezana s malignim bole-

stima te se nerijetko preklapa s drugim sistemnim upalnim bolestima dječje dobi. Imunopatologija JDM je kompleksna, no svakim danom se javljaju nove spoznaje koje upotpunjuju naše znanje o bolesti. Liječenje uvijek započinje kortikosteroidima, a nastavlja se imunomodulatorima, te u novije vrijeme biološkim lijekovima. Suvremeno liječenje kao i bolje poznavanje same bolesti, pridonijele su znatnom smanjenju smrtnosti i poboljšanju kvalitete života.

### Ključne riječi

juvenilni dermatomiozitis, idopatske inflamatorne miopatije, liječenje

### Summary

Juvenile dermatomyositis is the most common idiopathic inflammatory myopathy in children, and presents a heterogeneous group of subacute, chronic and acute diseases of skeletal muscles. Its unique presentation is marked with characteristic skin rushes and progressive muscle weakness. JDM is clinically distinct from adult dermatomyositis, because it is a systemic vasculopathy not associated with malignancy and it often overlaps with other

chronic childhood inflammatory diseases. Although immunopathology of JDM is complex, new studies are completing our knowledge of disease pathogenesis. Corticosteroids represent the first line therapy, afterwards combined with immunomodulatory drugs and biological agents. Better knowledge of the disease combined with modern treatment modalities resulted in reduced mortality rates and in much improved quality of life in patients with JDM.

### Keywords

juvenile dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathy, therapy

### Uvod

Juvenilni dermatomiozitis ubrajamo u idiopatske upalne miopatije koje predstavljaju heterogenu skupinu subakutnih, kroničnih i akutnih bolesti skeletnih mišića. Zajedničko im je obilježje umjerena do teška progresivna mišićna slabost i miozitis, koji se razvijaju re-

lativno sporo (tjednima i mjesecima). Na osnovi dobro definiranih kliničkih, histoloških i imunopatoloških kriterija upalne miopatije se dijele u tri osnovne skupine: dermatomiozitis, polimiozitis i miozitis s inkluzijskim tjelešcima (tablica 1) (1,2).

### Epidemiologija, genetika i osnovna klinička obilježja

Dermatomiozitis se javlja u djece i u odraslih, češće u žena, dok se polimiozitis većinom javlja nakon drugog desetljeća života, iznimno u djetinjstvu. Sporadični miozitis s inkluzijskim tjelešcima najčešće se viđa u muškaraca nakon 50. godine života (3,4). Incidencija inflamatornih miopatija se kreće od 0,3-0,6 do 1 na 100,000 stanovnika na godinu, od čega otprilike 15-20% čine djeca s juvenilnim dermatomiozitisom (5).

Mnoga istraživanja upućuju na ulogu genetskih čimbenika u razvoju upalnih miopatija (6-8). Tako je zamijećena pojavnost različitih oblika upalnih miopatija uključujući dermatomiozitis, polimiozitis, sporadični miozitis s inkluzijskim tjelešcima i orbitalni miozitis u više od jednog člana obitelji, te u blizanaca. Nadalje, znatno veća učestalost drugih autoimunih bolesti nađena je u obiteljima bolesnika s upalnom miopa-

Tablica 1. Predložena klasifikacija idiopatskih inflamatornih mioopatija  
Table 1. Suggested classification of idiopathic inflammatory myopathies

Predložena klasifikacija	
I	Dermatomiozitis
	- juvenilni
	- adultni
II	Polimiozitis
	- posredovan limfocitima T ( $\alpha/\beta$ , $\gamma/\beta$ )
	- eozinofilni
	- granulomatozni
III	Overlap sindrom (sindrom preklapanja)
IV	Miozitis kao paraneoplastički sindrom (u odraslih)
V	Miozitis s inkluzijskim tjelešcima
VI	Drugi oblici
	- fokalni
	- difuzni

tijom. Povezanost s HLA genima, i to s DRB1\*0301 i DQA1\*0501 uočena je u sva tri oblika upalnih mioopatija. Najznačajnija povezanost nađena je između miozitisa s inkluzijskim tjelešcima i DR3 i C4A\*Q0. DR4 je povezan s D-penicilamin-induciranim miozitisom. Također je nađena i povezanost miozitis-specifičnih autoantitijela s HLA, i to DR3 s antitijelima na Jo-1 i DR7/

### Specifična klinička obilježja juvenilnog dermatomiozitisa

Dermatomiozitis se klinički očituje karakterističnim osipom udruženim s mišićnom slabošću. Povremeno kožne promjene mogu prethoditi promjenama u mišićima, ali se najčešće javljaju istovremeno. Pojave na koži uključuju heliotropni eritem (crvenoljubičasta diskoloracija) na gornjim vjeđama (slika 1), koji je često udružen s edemom i eritematoznim osipom lica i vrata, nerijetko nespecifičnim mrljastim osipom i na drugim dijelovima tijela, koji se pojačavaju tijekom izalaganja sunčevim zrakama (13,14). Karakteristične su Gottronove papule (sjajne, crvenkaste, ljuskave promjene iznad razine kože, u kojima se histološki često nalazi akantoza, hiperkeratoza s fokal-

Slika 1. Heliotropni eritem u bolesnika s JDM  
Figure 1. Heliotrop erythem in patient with JDM



DR53/DQA1\*0201 s antitijelima na Mi-2. Veća prevalencija HLA-B8 je nađena među bolesnicima s upalnom mioopatijom udruženom s ostalim kroničnim upalnim sistemnim bolestima ili drugim autoimunim bolestima u okviru sindroma preklapanja.

Genetski polimorfizmi na drugim lokusima, kao što su oni koji kodiraju TNF- $\alpha$  i antagonist receptora IL-1 (IL-1Ra), također su mogući rizični čimbenici za juvenilne upalne mioopatije.

Dermatomiozitis i polimiozitis klinički su obilježeni različitim stupnjem proksimalne mišićne slabosti koja se razvija polagano, tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, vrlo rijetko akutno. Bolesnici imaju poteškoće pri obavljanju nekih dnevnih radnji (uspinjanje uz stube, češljanje, odijevanje, održavanje higijene). Mišići lica najčešće nisu zahvaćeni, osim u sporadičnom miozitisu s inkluzijskim tjelešcima (9). Ekstraokularni mišići nisu nikad zahvaćeni. U rijetkim slučajevima akutnog tijeka javljaju se poteškoće s gutanjem i disanjem. Mijalgija nije učestala, javlja se u manje od 30% bolesnika, što je u suprotnosti s vrlo zastupljenim uvjerenjem da je mijalgija jedna od osnovnih obilježja bolesti. Mijalgija je vrlo česti simptom kod postinfektivnih fokalnih miozitisa, najčešće povezanih s virusom influence i coxsackie virusnom infekcijom (10-12).

nom vakuolarnom promjenom bazalnog sloja stanica i perivaskularnim upalnim infiltratom) (15) koje su najčešće lokalizirane iznad metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova šaka, laktova i koljena (slika 2). U kasnijim stadijima bolesti mogu se javiti tamnije pigmentacije kože, atrofija, lipodistrofija, dublje nekroze i ulceracije kože, osobito na mjestima prominencije kostiju, te kalcifikacije u mišićima i potkožnom tkivu (slika 3 i 4) (14,16). Kalcifikacije, kao obilježja vrlo aktivne bolesti, često fistuliraju kroz kožu, stvarajući bolne, otvorene ulceracije (slika 5) i time otvoreni put infekciji. Lipodistrofija, lokalizirani ili generalizirani gubitak potkožnog masnog tkiva

Slika 2. Gottronove papule u bolesnika s JDM  
Figure 2. Gottron's papules in patient with JDM

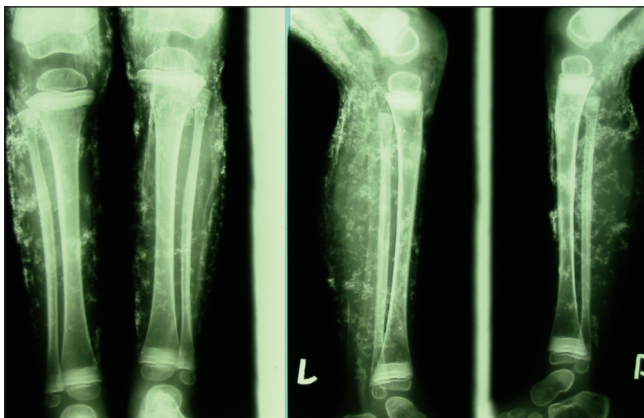




Slika 3. Kalcifikacije potkožja i mišića u bolesnika s JDM  
Figure 3. Subcutaneous tissue and muscle calcification in patient with JDM



Slika 4. Rentgenski nalaz kalcifikata potkožja i mišića u bolesnika s JDM  
Figure 4. X-ray of subcutaneous tissue and muscle calcification in patient with JDM



Slika 5. Otvorena ulceracija na mjestu fistuliranja kalcifikata  
Figure 5. Open ulceration on the spot where calcification fistulates



va, rijetko se prepoznaje, a može se razviti kao komplikacija u bolesnika s juvenilnim dermatomiozitisom (17). U znanstvenoj literaturi navodi se povezanost lipodistrofije s inzulinskom rezistencijom (18). Kako bi se adekvatno validiralo oštećenje u bolesnika s inflamatornim miopatijama, predložen je Myositis Damage Index (MDI) kojim se validiraju promjene odnosno oštećenja na 9 organskih sustava, uz infekcije i maligne bolesti kao zasebne entitete, koristeći vizualno analognu skalu (19).

Miozitis je karakteriziran progresivnom mišićnom slabošću, najčešće simetrično zahvaćene proksimalne muskulature - ramenog i zdjeličnog obruča (2,20). Međutim, u velikom broju slučajeva najprije su zahvaćeni mišići vrata i abdomena. Katkada postoje bolnost i otvrdnuće oboljelih mišića. Nazalan govor, otežano gutanje uz aspiraciju ili regurgitaciju hrane rezultat su slabosti mišića mekog nepca i ždrijela. Zbog slabosti respiracijskih mišića može doći do zatajenja disanja. Atrofija mišićnih vlakana i umnožavanje veziva dovode do nastanka fleksijskih kontraktura.

Vaskulitis probavne cijevi može uzrokovati ulceracije, krvarenja, infarkcije, pneumatozu crijeva i perforaciju, što je klinički popraćeno jakim trbušnom boli, hematemezom, melenom i ileusom (3).

Neki bolesnici mogu imati i artralgijske i artritise, najčešće neerozivni artritis, te izražen Raynaudov fenomen (14). Kapilaroskopskim pregledom najčešće su uočava smanjena gustoća kapilara uz proširenja i izvijuganost s mjestimičnim krvarenjima (slika 6).

Promjene na drugim organima su rijetke. Srčane manifestacije uključuju poremećaje provođenja, tahiaritmije, miokarditis, srčanu dekompenzaciju, no u djece

Slika 6. Kapilaroskopska slika djeteta oboljelog od JDM: uočava se smanjena gustoća kapilara uz proširenja i izvijuganost s mjestimičnim krvarenjima  
(M. Vidović, Dječja bolnica Srebrnjak)

Figure 6. Nailfold capillaroscopy of child with JDM: notable lower density of the capillaries, dilated and tortuous capillaries with sporadic hemorrhage  
(M. Vidović, Children's Hospital Srebrnjak)





se rijetko javljaju (21). Na plućima se mogu naći upalne promjene zbog aspiracije hrane i tekućine, ali i zbog ventilacijskih problema koji nastaju zbog slabosti torakalnih mišića ili intersticijske plućne bolesti (22). Opći simptomski uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, gubitak tjelesne mase, artralgijske, te Raynaudov fenomen u bolesnika kod kojih je dermatomiozitis i polimiozitis udružen s drugim kroničnim upalnim sistemnim bolestima.

## Dijagnoza

Klinička dijagnoza dermatomiozitisa postavlja se na temelju četiri osnovne pretrage: koncentracije mišićnih enzima u serumu, elektromioneurografije, mišićne biopsije i magnetske rezonance.

Od mišićnih enzima najveću senzitivnost za dijagnozu miozitisa ima kreatin kinaza (CK), čija je koncentracija povišena i do 50 puta u aktivnoj fazi bolesti. Dolazi do porasta i aspartat- i alanin-aminotransferaza, laktat dehidrogenaze i aldolaze. Iako koncentracija kreatin kinaze većinom korelira s aktivnošću bolesti, u pojedinim bolesnika s aktivnim dermatomiozitisom može biti i normalna, dok je u bolesnika s aktivnim polimiozitisom koncentracija kreatin kinaze uvijek povišena

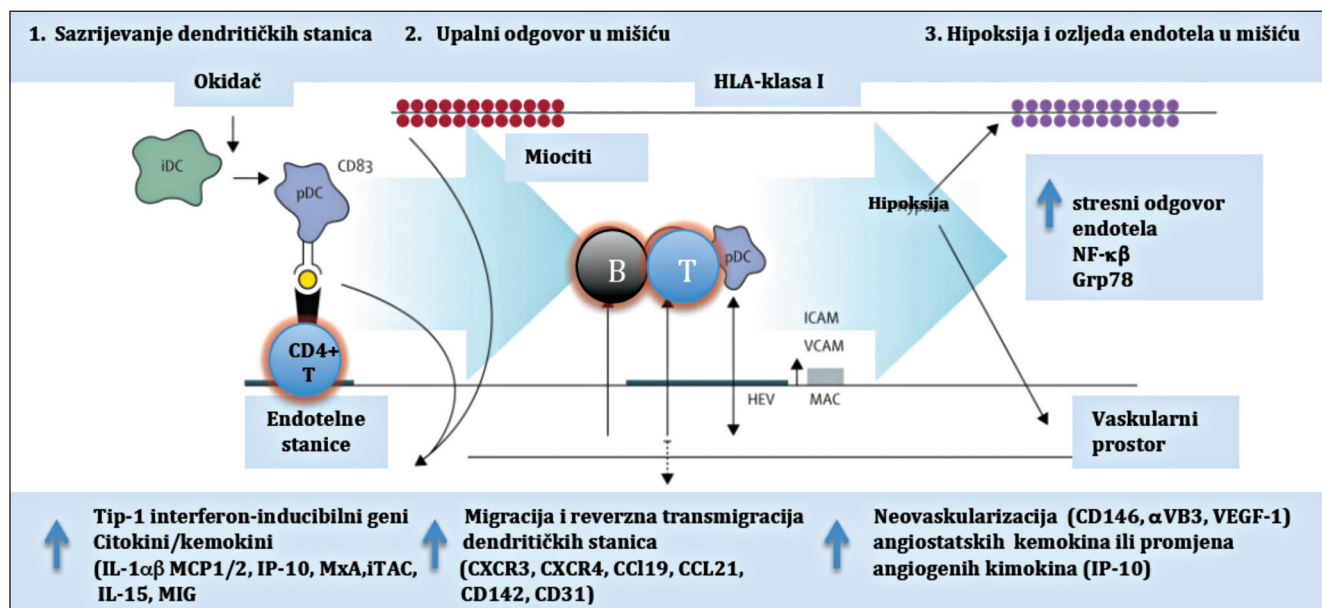
Iako u svim inflamatornim miopatijama postoji povećan rizik pojave malignih bolesti u odrasloj dobi, u djece to nije zabilježeno. Najčešći su karcinomi ovarija, gastrointestinalnog trakta, dojke i non-Hodgkin limfomi (23,24).

Polimiozitis i dermatomiozitis često su povezani s različitim autoimunim bolestima i kroničnim sistemnim upalnim bolestima u različitim kombinacijama u okviru tzv. sindroma preklapanja.

(tablica 2) (1,25). U znanstvenoj literaturi pokazana je značajna povezanost između razine aldolaze i kreatin kinaze u bolesnika s idiopatskim upalnim miopatijama (26). Isto tako opisuje se i upalna miopatija s perimizijskom patologijom koja je obilježena povišenom aktivnošću aldolaze, ali normalnom razinom serumske kinaze (27). S obzirom na vaskularne promjene koje se javljaju u juvenilnim upalnim miopatijama u dijagnostici bolesti mogu koristiti i markeri nespecifične ozljede endotela (von Willebrandov faktor, neopterin i sl.) (28-30).

U elektromioneurografskom zapisu očituje se miopatija (kratki, polifazični potencijali niskih amplituda) i denervacija zbog destrukcije mioneuralne ploče (spon-

Slika 7. Komponente patogeneze juvenilnog dermatomiozitisa (1,3)  
Figure 7. Components of the pathogenesis of juvenile dermatomyositis (1,3)



Sazrijevanje dendritičke stanice u zrelu plazmacitoidnu dendritičku stanicu što rezultira jakim tip-1 interferonskim odgovorom, uključujući i interleukin-1  $\alpha$  ili  $\beta$ , monocitni kemoatraktivni protein (MCP 1,2), interferon inducibilni protein 10 (IP-10 ili CXCL10), protein miksovirusne otpornosti (MxA), interferon- $\gamma$ -inducibilni T-stanični kemoatraktant (I-TAC), interleukin 15 (IL 15), i monokin inducibilan interferonom  $\gamma$  (MIG).

(2) Upalni odgovor u mišićnom tkivu rezultira pojačanim izražajem ('upregulation') HLA razreda I i tip 1 interferonom inducibilnih gena, uključujući IP-10, MIG i I-TAC. Migracija limfocita kroz vaskularni prostor je promovirana povećanim izražajem ('upregulation') adhezijskih molekula kao što su intercelularna adhezijska molekula (ICAM), adhezijska molekula vaskularnih stanica (VCAM), kompleksa membranskog napada (MAC) i venulama visokog endotela (HEV). Putovanje dendritičkih stanica rezultira i uključuje pojačan izražaj ('upregulation') kemokinskog receptora 3 (CXCR3), koemokinskog receptora 4 (CXCR4), tkivnog faktora (CD 142) i trombocitne ili endotelne stanične adhezijske molekule-1 (CD31 ili PECAM). Marker limfoidne neogeneze uključujući kemokin 19 (CCL19) i 21 (CCL21) su pojačano izraženi ('upregulated'). (3) Hipoksija u mišićnom tkivu oštećuje endotelne stanice i uzrokuje pojačani izražaj ('upregulation') ljudskog leukocitnog antigena (HLA) razreda I i proteina pratitelja endoplazmatskog retikuluma (GRP-73). Odgovor na stres u endoplazmatskom retikulumu uključuje DNA oštećenje (GADDD153), aktivaciju dsRNA-za aktiviranu protein-kinaze (PERK) i aktivaciju transkripcijskog faktora 3 (ATF-3) što uzrokuje neovaskularizaciju uključujući endo-1 udruženi antigen (CD146), receptor-1 faktora rasta vaskularnog endotela (VEGFR-1), hipoksijom inducibilni faktor 1 $\beta$  ( $\alpha$ VB3/HIF-1 $\beta$ ), pojačan leukocitni promet (CXCR3, CXCR4) i porast angiostatičnih kemokina (IP-10) s kombinacijom porasta i smanjenja angiogenih kemokina.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za inflamatorne miopatije  
Table 2. Diagnostic criteria for inflammatory myopathies

Kriteriji	Polimiozitis		Miopatski dermatomiozitis		Amiopatski dermatomiozitis
	Sigurni	Mogući	Sigurni	Mogući	Sigurni
Miopatska mišićna slabost	Da	Da	Da	Da	Ne
EMNG nalaz	Miopatski	Miopatski	Miopatski	Miopatski	Miopatski ili nespecifični
Mišićni enzimi	Povišeni (do 50 puta)	Povišeni (do 50 puta)	Povišeni (do 50 puta)	Povišeni	Povišeni (do 10 puta) ili uredni
Nalaz mišićne biopsije	Primarno inflamacija s CD8/MHC I kompleksom bez vakuola	Izražaj MHC-I, ali bez CD8+ infiltrata i vakuola	Perifascikularni, perimizijski ili perivaskularni infiltrati, perifascikulana atrofija		Nespecifični za dermatomiozitis (subklinička miopatija)
MR	Edem, masna infiltracija mišića, mišićna atrofija		Edem, masna infiltracija mišića, mišićna atrofija		Nema promjena, osim ponekad blagog edema
Osip ili kalcinoza	Nije prisutan	Nije prisutan	Prisutan	Nije prisutan	Prisutan

tana fibrilacija i visokofrekventna repetitivna izbijanja) (tablica 2). Biopsija mišića je pretraga kojom se definitivno postavlja dijagnoza, ali je ujedno i najčešći razlog pogrešne dijagnoze radi segmentalne prirode upale mišića te netočne interpretacije nalaza (tablica 2) (31-34).

### Imunopatogeneza

Na autoimunu osnovu upućuju njihova povezanost s drugim autoimunim bolestima, autoantitijelima, genima tkivne podudarnosti, prisutnošću T-stanično posredova-

Bitan pomak u dijagnostici dermatomiozitisa učinila je magnetska rezonanca koja zbog patognomoničnosti nalaza, u nekim slučajevima može zamijeniti biopsiju, a svakako je bitna za određivanje točnog mjesta biopsije mišića (35).

### Autoantitijela

Autoantitijela na nuklearne ili citoplazmaste antigene, direktno usmjerena na ribonukleoproteine uključene u sintezu proteina (anti-sintetaze) ili na translacijski transport (eng. *anti-signal-recognition particle*) nađena su u 20% bolesnika (tablica 3). Antitijelo na histidil-tRNA sintetazu, anti Jo-1 većinom se nalazi u bolesnika s polimiozitisom ili dermatomiozitisom, a rijetko u miozitisu s inkluzijskim tjeleščima koji je povezan s drugim bolestima vezivnog tkiva (37-39). Pojedini Jo-1 pozitivni bolesnici s dermatomiozitisom ili polimiozitisom imaju još i trijas koji uključuje neerozivni artritis, intersticijsku bolest pluća i Raynaudov fenomen.

Važnost autoantitijela i njihova specifičnost u patogenezi polimiozitisa i dermatomiozitisa još je uvijek nejasna budući da autoantitijela nisu specifična za bolest i pozitivna su u manje od 25% bolesnika, te ih se

ne miocitotoksičnosti ili komplement-posredovane mikroangiopatije, te dobar odgovor na imunoterapiju. Ipak, specifični antigen još nije poznat (slika 7) (36).

### Imunopatologija dermatomiozitisa

Ciljno tkivo na koje djeluje antigen je endotel endomizijjskih kapilara (45). Bolest počinje kad antitijela usmjerena na endotelne stanice aktiviraju C3 komponentu

može naći i u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti, a bez miozitisa. Druga autoantitijela uključuju anti-Mi-2, anti-polimiozitis-Scl, koji je pozitivan u bolesnika s dermatomiozitisom i sklerodermom, i anti-KL6 koji je povezan s intersticijskom bolesti pluća (tablica 3) (40,41). Autoantitijela usmjerena na tRNA sintetazu, SRP, Jo-1 i Mi-2 vide se gotovo isključivo u bolesnika s miozitisom, te tradicionalno nose naziv *miozitis specifičnih autoantitijela*. Ona su rjeđa kod bolesnika s juvenilnim dermatomiozitisom u odnosu na adultne bolesnike, te se javljaju u oko 10% oboljelih. Novija istraživanja identificirala su skupinu antitijela među kojima su anti-p155, anti-p140 i anti-Pm-Scl koja se ubrajaju u skupinu *autoantitijela povezanih s miozitisom* te se nerijetko javljaju u sindromima preklapanja (42,43). Smatra se da su prisutna u oko 70% bolesnika (tablica 3) (44).

tu komplementa. Aktivirani C3 dovodi do stvaranja C3b, C3bNEO i C4, te C5b-9 MAC kompleksa (eng. *membranolytic attack complex*). MAC, C3b i C4b detektiraju se

Tablica 3. Različita autoantitijela povezana s dermatomiozitisom  
Table 3. Different autoantibodies related to dermatomyositis

Miozitis specifična autoantitijela	Antigeni
Anti-aminoacil-tRNA sintetaze (u 20% bolesnika)	
Anti-Jo-1	tRNA sintetaza
Anti-PL-7	tRNA sintetaza
Anti-PL-12	tRNA sintetaza
Anti-EJ	tRNA sintetaza
Anti-OJ	tRNA sintetaza
Anti-KS	tRNA sintetaza
Anti-Mi-2	Nuklearni heliks helikaza
Anti-SRP (<3% bolesnika)	SRP kompleks
<b>Autoantitijela povezana s miozitisom</b>	
Anti-p155	Transkripcijski intermedijarni faktor
Anti-p140 (MJ)	Protein nuklearnog matriksa
Anti-Ro	Ribonukleoproteini
Anti-polimiozitis-Scl (15% bolesnika s DM i sklerodermom)	Nuklearni heliks Nuklearni kompleks
Anti-KL6 (u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti)	Mucinu sličan glikoprotein (na alveolama ili epitelni stanicama bronha)

rano u serumu bolesnika prije nego što dođe do upalnih i strukturnih mišićnih promjena. Depoziti komplementa potiču vakuolizaciju, kapilarnu nekrozu, perivaskularnu upalu, te dovode do ishemije i destrukcije mišićnih fibrila (36). Nakon aktivacije komplementa, otpuštaju se citokini i kemokini koji reguliraju vaskularne stanične adhezijske

### Citotoksični limfociti T

Limfociti T nađeni u bioptatu mišića su citotoksični na autologne miotube. Autoinvazivne stanice izražavaju memorijske i aktivirajuće markere CD45R0 i ICAM-1, te sadrže perforin i granzim granule koje su usmjerene na površinu fibrila (46). Smatra se da je put perforina glavni citotoksični efektorski mehanizam. Fas-Fas-L-posredovan apoptotički proces nije uključen u taj proces, usprkos pojačanom izražaju Fas antigena na mišićnim fibrilama i Fas-L na autoinvazivnim CD-8+ limfocitima (47,48).

### Kostimulacijske molekule

Za primarnu antigenu stimulaciju limfocita T potreban je drugi signal putem B7 obitelji kostimulacijskih molekula (1). Mišićne fibrile ne izražavaju klasične kostimulacijske molekule B7-1 (CD80) ili B7-2 (CD86), nego izražavaju funkcionalno B7 povezane molekule definirane kroz monoklonsko antitijelo BB-

molekule (VCAM-1) i intercelularne adhezijske molekule (ICAM-1) na endotelnim stanicama, na koje se vežu integrini aktiviranih limfocita T i makrofaga čime je olakšan njihov ulazak u perimizijske i endomizijske prostore. U mišiću su dominantni limfociti B i CD4+ limfociti T povezani s humoralnim imunološkim odgovorom (2).

Istodobni izražaj anti-apoptotičkih molekula BCL2, FLICE (eng. *Fas-associated death domain-like interleukin-1-converting-enzyme*) -inhibitory protein (FLIP) i humanog IAP-like proteina (HILP), može uzrokovati rezistenciju mišića na apoptozu posredovanu Fas-om.

U polimiozitisu i miozitisu s inkluzijskim tjeleščima, ali ne i u dermatomiozitisu, određeni CD8+ limfociti specifičnog T staničnog receptora (TCR, eng. *T-cell-receptor*) su klonski umnoženi i u cirkulaciji i u mišiću.

### Citokini, kemokini i metaloproteinaze

U patogenezi juvenilnog dermatomiozitisa sudjeluju kako proupalni tako i protuupalni citokini (49). Međutim, dominiraju proupalni citokini IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN-gamma, TNF-alpha. Protuupalni citokini IL-4 i IL-10 detektirani su analizom bioptata mišića, no puno su slabije ekspimirani u usporedbi s proupalnim.

1. MHC-1/BB-1 pozitivne mišićne fibrile omogućuju izravni stanični kontakt s njihovim CD28 ili CTLA-4 ligandima na autoinvazivnim CD8+ limfocitima. B7-povezane kostimulacijske molekule LICOS i kostimulacijske molekule CD40 su također pojačano izražene na mišićnim fibrilama.

Analizom ekspresije pro- odnosno protuupalnih citokina bavila se nekolicina studija (50-54). Neki od njih, kao što su INF-y i IL-1 $\beta$ , mogu imati miocitotoksični učinak, dok drugi, npr. TGF- $\beta$ , mogu potaknuti kroničnu inflamciju i fibrozu. Nedavno objavljeni radovi pokazali su da se nakon uspješne imunoterapije smanjuje razina ci-

tokina uz smanjenje upale i fibroze. Kemokini, uključujući IL-8 (CXCL8), RANTES (CCL9), MCP-1 (CCL2), Mig (CXCL9) i IP-10 (CXCL10), su također pojačano izraženi u endomizijskim upalnim stanicama, ekstracelularnom matriksu i mišićnim fibrilama, te mogu uzroko-

vati fibrozu tkiva. Dokazana je pojačana ekspresija metaloproteinaza MMP-2 i MMP-9 na mišićnim fibrilama. Metaloproteinaze, razgrađujući proteine ekstracelularnog matriksa, imaju bitnu ulogu u poboljšavanju adhezije i migracije limfocita kroz sam matriks (55-57).

### Virusna infekcija

Iako je nekoliko virusa (coxsackie, influenza, parvovirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) i bakterija (streptococci, Borelia burgdorferi) neizravno povezano s kroničnim i akutnim miozitisom, lančanom rekacijom polimeraze (PCR, eng. *polymerase chain reaction*) nisu se uspjeli umnožiti viralni genomi iz mišića bolesnika s miozitisom (58-60). Predložena molekularna mimikrija zasnovana na strukturnoj homologiji između coxsackie virusa i Jo-1 sintetaze još uvijek nije potvrđena. Do danas je nađena najbolja povezanost između retrovirusa i miozitisa (61-63). Retrovirusi su nađeni samo u endomizijskim ma-

kroflagima, bez umnažanja unutar mišićnih fibrila (63-66). Pokazalo se da ne dovode do perzistentne infekcije. Citokini, koje luče virusom inficirani makrofagi, mogu biti pokretač aktivacije limfocita T i pojačanog izražaja MHC I. Povezanost sustavne retroviralne infekcije i lokalnog autoimunog procesa u mišiću nije do kraja poznata. Smatra se da je autoimuni poremećaj potaknut mimikrijom između retroviralnih i mišićnih antigena (67). Najnovije studije spominju Torque teno virus (TTV), Chikungunya virus (CHIKV) te Leishmanium infantum kao moguće okidače za razvoj inflamatornih miopatija (68).

### Liječenje

Budući da specifični ciljni antigeni u dermatomiozitisu nisu poznati, imunosupresivna terapija ne djeluje selektivno na autoreaktivne limfocite T niti na komplementom posredovani proces. Umjesto toga, današnja imunoterapija potiče neselektivnu imunosupresiju i imunomodulaciju. Pripravci koji se danas koriste u liječenju dermatomiozitisa su: kortikosteroidi, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, chlorambucil, cyclosporine, hydroxychloroquine, mycophenolate mofetil i intravenski gamaglobulini (IVIG), tacrolimus, rituximab, etanercept, infliximab (tablica 4) (39,69,71).

Kao prva linija terapije preporuča se primjena kortikosteroida, poglavito prednisona koji u odnosu na ostale

analoge ima jači miopatski efekt. Hydroxychloroquine se pokazao učinkovitim u liječenju kožnih promjena (25,69).

Imunosupresivna terapija preporuča se u slučaju rezistencije na terapiju kortikosteroidima ili ovisnosti o kortikosteroidnoj terapiji. Novija istraživanja pokazuju kako pulsna terapija kortikosteroidima uz primjenu methotrexate rezultira većom učestalosti remisija kao i manjom pojavnosti kalcifikata (69,72-74). U primjeni prednjači methotrexate te potom azathioprine i cyclosporine kao druga linija liječenja, dok se mycophenolate mofetil, tacrolimus te cyclophosphamide koriste rijetko i spadaju u treću liniju liječenja (75). Liječenje intravenskim gamaglobulinima preporuča se u bolesnika rezistentnih na

Tablica 4. Medikamentozno liječenje juvenilnog dermatomiozitisa  
Table 4. Medicamentous treatment of juvenile dermatomyositis

I. linija terapije	
Kortikosteroidi	u početku prednisona p.o. 2 mg/kg/dnevno kroz mjesec dana, ili methylprednisolone i.v. 15-30 mg/kg/d tijekom 1-3 dana; nakon toga prednisona p.o. 1 mg/kg/dnevno s postupnim smanjivanjem doze kroz dvije godine
Hydroxychloroquine	6 mg/kg/dnevno uz prednisona radi kontrole kožnih promjena
II. linija terapije	
Methotrexate	0,35-0,65 mg/kg/tjedno
Intravenski gamaglobulini	2 g/kg/mjesečno do 6 mjeseci
III. linija terapije	
Cyclosporine A	3-5 mg/kg/dnevno
Azathioprine	1-3 mg/kg/dnevno
Cyclophosphamide	1-2 mg/kg/dnevno p.o. ili 500-750 mg/m <sup>2</sup> /mjesečno
Mycophenolate mofetil	30-40 mg/kg/dnevno
Tacrolimus	0,1-0,25 mg/kg/dnevno
Rituximab	100-375 mg/m <sup>2</sup> /mjesečno
Etanercept	0,8 mg/kg/tjedno s.c.
Infliximab	3-6 mg/kg/0,2,6 tjedan, zatim svakih 6-8 tjedana
Talidomid	3-9,5 mg/kg/dan



prvu liniju terapije (kortikosteroidima), posebice u bolesnika kod kojih je primjena citotoksičnih lijekova kontraindicirana (76), a kao dominantni simptom prevladavaju kožne promjene (amiopatski dermatomiozitis).

Primjena biološke terapije u liječenju juvenilnog dermatomiozitisa još se istražuje. Dobri rezultati dobiveni su s rituximabom, koji se uz anti-TNF lijekove (etanercept i infliximab) najčešće primjenjuje (77-80). U nekoliko članaka prikazano je pozitivno kliničko iskustvo korištenja ri-

tuksimaba u terapiji bolesnika s refraktornim idiopatskim upalnim mioptijama (81-84). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo točno doziranje te duljina primjene terapije rituksimabom te kontrolirane kliničke studije koje bi nedvojbeno potvrdile njegovu učinkovitost.

U nekoliko bolesnika s refrakternom bolešću uspješno su primjenjivane plazmafereza te transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica (85,86). Studija o primjeni anti-interferona- $\alpha$  još je u tijeku (87).

## Literatura

1. Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA* 2011;305:183-90.
2. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
3. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201-12.
4. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007;6:620-31.
5. Mahil S, Marks D, McCormack M, Rahman A. Dermatomyositis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;73:C18-22.
6. Batthish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:216-24.
7. Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, Reed AM. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol* 2008;35:445-7.
8. O'Hanlon TP, Miller FW. Genetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:287-94.
9. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis - diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:437-47.
10. Agyeman P, Duppenhaller A, Heininger U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004;32:199-203.
11. Mackay MT, Kornberg AJ, Shield LK, Dennett X. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology* 1999;53:2127-31.
12. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:473-94.
13. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Review of the classification and assessment of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J* 2009;15:2.
14. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:664-75.
15. Garcia-Cruz A, Garcia-Doval I. Images in clinical medicine. Gottron's papules and dermatomyositis. *N Engl J Med* 2010;363:e17.
16. Eidelman N, Boyde A, Bushby AJ. et al. Microstructure and mineral composition of dystrophic calcification associated with the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R159.
17. Bingham A, Mamyrova G, Rother KI. et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:70-86.
18. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220-34.
19. Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB. et al. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index. *Arthritis Rheum* 2009;60:3425-35.
20. Harris-Love MO, Shrader JA, Koziol D. et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:134-9.
21. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:665-78.
22. Sanner H, Aalokken TM, Gran JT, Sjaastad I, Johansen B, Flato B. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:86-91.
23. Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:451-5.
24. Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. Assessing diagnostic usefulness of myositis serology. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:561-5.
25. Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2012;71 Suppl 2:182-5.
26. Volochayev R, Csako G, Wesley R, Rider LG, Miller FW. Laboratory Test Abnormalities are Common in Polymyositis and Dermatomyositis and Differ Among Clinical and Demographic Groups. *Open Rheumatol J* 2012;6:54-63.
27. Nozaki K, Pestronk A. High aldolase with normal creatine kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:904-8.

28. Bloom BJ, Tucker LB, Miller LC, Schaller JG, von Willebrand factor in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995;22:320-5.
29. Rider LG, Schiffenbauer AS, Zito M. et al. Neopterin and quinolinic acid are surrogate measures of disease activity in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chem* 2002;48:1681-8.
30. Sallum AM, Marie SK, Wakamatsu A. et al. Immunohistochemical analysis of adhesion molecule expression on muscle biopsy specimens from patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2004;31:801-7.
31. Rendt K. Inflammatory myopathies: narrowing the differential diagnosis. *Cleve Clin J Med* 2001;68:505,9-14,17-9.
32. Tews DS, Goebel HH. Diagnostic immunohistochemistry in neuromuscular disorders. *Histopathology* 2005;46:1-23.
33. Vogel H, Zamecnik J. Diagnostic immunohistology of muscle diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:181-93.
34. Panicker JB, Chacko G, Patil AK, Alexander M, Muliylil J. Immunohistochemical differentiation of inflammatory myopathies. *Neurol India* 2011;59:513-20.
35. Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, Keim DR. MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:359-66.
36. Dalakas MC. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:219-27.
37. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:607-12.
38. Suzuki S. Myositis-specific autoantibodies and their clinical significance. *Brain Nerve* 2011;63:1197-203.
39. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL. et al. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:219-25.
40. Sibilija J, Chatelus E, Meyer A, Gottenberg JE, Sordet C, Goetz J. How can we diagnose and better understand inflammatory myopathies? The usefulness of auto-antibodies. *Presse Med* 2010;39:1010-25.
41. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM. et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2009;103:1719-24.
42. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:209.
43. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H. et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1807-14.
44. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H. et al. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1786-91.
45. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 2003;27:407-25.
46. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M. et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest* 1996;97:2905-10.
47. Pignone A, Fiori G, Del Rosso A, Generini S, Mautucci-Cerinic M. The pathogenesis of inflammatory muscle diseases: on the cutting edge among the environment, the genetic background, the immune response and the dysregulation of apoptosis. *Autoimmun Rev* 2002;1:226-32.
48. De Bleeker JL, Meire VI, Van Wallegghem IE, Groessens IM, Schroder JM. Immunolocalization of FAS and FAS ligand in inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol* 2001;101:572-8.
49. Megens-de Letter MA, Visser LH, van Doorn PA, Savelkoul HF. Cytokines in the muscle tissue of idiopathic inflammatory myopathies: implications for immunopathogenesis and therapy. *Eur Cytokine Netw* 1999;10:471-8.
50. Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S. et al. Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3436-46.
51. Tews DS, Goebel HH. Cytokine expression profile in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:342-7.
52. Lepidi H, Frances V, Figarella-Branger D, Bartoli C, Machado-Baeta A, Pellissier JF. Local expression of cytokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24:73-9.
53. Lundberg I, Ulfgren AK, Nyberg P, Andersson U, Klareskog L. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997;40:865-74.
54. Lundberg I, Brengman JM, Engel AG. Analysis of cytokine expression in muscle in inflammatory myopathies, Duchenne dystrophy, and non-weak controls. *J Neuroimmunol* 1995;63:9-16.
55. Schoser BG, Blottner D, Stuerenburg HJ. Matrix metalloproteinases in inflammatory myopathies: enhanced immunoreactivity near atrophic myofibers. *Acta Neurol Scand* 2002;105:309-13.
56. Choi YC, Dalakas MC. Expression of matrix metalloproteinases in the muscle of patients with inflammatory myopathies. *Neurology* 2000;54:65-71.
57. Kieseier BC, Schneider C, Clements JM. et

- al. Expression of specific matrix metalloproteinases in inflammatory myopathies. *Brain* 2001;124:341-51.
58. Manlhiot C, Liang L, Tran D, Bitnun A, Tyrrell PN, Feldman BM. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:526-9.
59. Salomonsson S, Lundberg IE. Cytokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39:177-90.
60. Cassidy JT. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, London: Saunders Elsevier. 2011.
61. Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravell M, Sever JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA* 1986;256:2381-3.
62. Sherman MP, Amin RM, Rodgers-Johnson PE. et al. Identification of human T cell leukemia/lymphoma virus type I antibodies, DNA, and protein in patients with polymyositis. *Arthritis Rheum* 1995;38:690-8.
63. Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. *Lancet* 1989;2:1184-7.
64. Dalakas MC, Pezeshkpour GH. Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988;23 Suppl:S38-48.
65. Leon-Monzon M, Illa I, Dalakas MC. Polymyositis in patients infected with human T-cell leukemia virus type I: the role of the virus in the cause of the disease. *Ann Neurol* 1994;36:643-9.
66. Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991;29:474-81.
67. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097-104.
68. Gan L, Miller FW. State of the art: what we know about infectious agents and myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:585-94.
69. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL. et al. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM Treatment Survey. *J Rheumatol* 2010;37:1953-61.
70. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol* 2011;24:457-62.
71. Danko K, Vincze M. New therapeutic approaches for polymyositis and dermatomyositis. *Orv Hetil* 2011;152:1552-9.
72. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009;60:1825-30.
73. Seshadri R, Feldman BM, Ilowite N, Cawkwell G, Pachman LM. The role of aggressive corticosteroid therapy in patients with juvenile dermatomyositis: a propensity score analysis. *Arthritis Rheum* 2008;59:989-95.
74. Levy DM, Bingham CA, Kahn PJ, Eichenfield AH, Imundo LF. Favorable outcome of juvenile dermatomyositis treated without systemic corticosteroids. *J Pediatr* 2010;156:302-7.
75. Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R22.
76. Marie I. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Presse Med* 2011;40:e257-70.
77. Parziale N, Kovacs SC, Thomas CB, Srinivasan J. Rituximab and mycophenolate combination therapy in refractory dermatomyositis with multiple autoimmune disorders. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:63-7.
78. Haroon M, Devlin J. Rituximab as a first-line agent for the treatment of dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2012;32:1783-4.
79. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:877-80.
80. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:129-37.
81. Majmudar S, Hall HA, Zimmermann B. Treatment of adult inflammatory myositis with rituximab: an emerging therapy for refractory patients. *J Clin Rheumatol* 2009;15:338-40.
82. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, Saez Moreno JA, Ortego Centeno N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1009-16.
83. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3107-11.
84. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005;52:601-7.
85. Wang D, Zhang H, Cao M. et al. Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1285-8.
86. Matsuda M. Plasmapheresis in systemic sclerosis and polymyositis/dermatomyositis. *Nihon Rinsho* 2004;62 Suppl 5:568-71.
87. Hak AE, de Paepe B, de Bleecker JL, Tak PP, de Visser M. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. *Neth J Med* 2011;69:410-21.



Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## VJEŽBE KOD MIOZITISA - AKTIVNA TERAPIJSKA MJERA?

### EXERCISES IN PATIENTS WITH MYOSITIS - ACTIVE TREATMENT INTERVENTION?

Đurđica Babić-Naglić

*“Vježba je lijek!”  
Ingrid Lundberg, 2010.*

#### Sažetak

Polimiozitis, dermatomiozitis i inkluzijski miozitis su rijetke idiopatske miopatije čija je zajednička klinička karakteristika slabost mišića. Bez obzira na farmakološko liječenje u većine bolesnika zaostaje mišićna slabost i nesposobnost za obavljanje dnevnih radnji. Donedavno je prevladavalo mišljenje da aktivne vježbe pogoršavaju upalnu aktivnost u mišićima, a danas se zna da aktivne i vježbe s otporom

poboljšavaju mišćnu snagu i izdržljivost, aerobni kapacitet i ukupnu funkcionalnu sposobnost. Propisuju se prema aktivnosti bolesti, manualnom mišićnom testu/dinamometriji, opsegu pokreta, kardiorespiratornoj sposobnosti i općenito statusu sustava za kretanje. Na svaku od komponenata može se utjecati ciljano kreiranim vježbama koje bi trebale biti integralni dio terapije miozitisa.

#### Ključne riječi

miozitis, vježbe, mišićni test

#### Summary

Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis are rare inflammatory myopathies characterized by muscle weakness. Regardless of pharmacological treatment in most patients remain muscle weakness and inability to perform daily activities. Until recently, the prevailing opinion was that active exercises can exacerbate the inflammatory activity in the muscles and is now known that active exercise and exercise with

resistance improve strength and endurance of muscles, aerobic capacity and overall functional ability. Exercises are prescribed according to the disease activity, manual muscle test or dynamometer measurements, range of motion, cardiorespiratory capacity and clinical status of the locomotor system. Each of the components can be influenced by targeted exercises and should be an integral part of myositis therapy.

#### Keywords

myositis, exercise, muscle test

#### Uvod

Polimiozitis, dermatomiozitis i miozitis inkluzijskih tjelešaca su rijetke upalne stečene bolesti mišića koje čine skupinu idiopatskih miopatija. Zajednička klinička karakteristika im je slabost mišića, umor i narušena kakvoća života u svim domenama. Polimiozitis i dermatomiozitis su autoimune bolesti koje prvenstveno zahvaćaju proksimalne mišićne skupine i druge organe (pluća, koža i dr), tipičan je nalaz specifičnih protutijela uz dobar učinak imunosupresivne terapije. Miozitis inkluzijskih tjelešaca je miopatija kod koje se mišićna slabost razvija sporo, aficira proksimalne i distalne sku-

pine mišića, nije tipičan nalaz protutijela, rijetko zahvaća druge strukture, a učinak imunosupresije je slab tako da ga neki ubrajaju u miodegenerativne bolesti. Mišićna slabost je kardinalni klinički znak bez obzira na vrstu miozitisa. Snaga i izdržljivost mišića te aerobni kapacitet bitno su smanjeni u odnosu na zdravu populaciju (1). Kontroverzno pitanje vježbi i fizičke aktivnosti u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima ilustrira primjer reumatoidnog artritisa gdje se tek 1970-ih spoznalo da aktivne vježbe povećavaju mišićnu snagu, opseg pokreta, fizičku i kardiorespiratornu sposobnost bez pogoršanja



upalne aktivnosti bolesti. Za miozitis se do 1990-ih primjenjivao isti poštediti obrazac fizičke aktivnosti. Aktivne vježbe bile su strogo kontraindicirane zbog mišljenja da pogoršavaju upalni proces u mišićima. Prvi prikazi slučajeva bolesnika s polimiozitisom koji su provodili aktivne vježbe objavljeni su 1993. (2,3) što je potaknulo slobodniji fizijatrijski pristup. Od tada je publiciran niz radova o primjeni različitih protokola aktivnih vježbi s otporom u svim vrstama miozitisa, a bez kliničkog pogoršanja osnovne bolesti i bez porasta razine kreatin kinaze (CK) u serumu (4-14). Pokazalo se da vježbe poboljšavaju funkcionalnu sposobnost, kardiorespiratorni kapacitet, mišićnu snagu i izdržljivost. Detaljnom imunohistokemijskom i genskom analizom rezultata utvrđeno je da vježbe ne samo da ne štete upalnom procesu nego da čak imaju protuupalni efekt.

Kronične idiopatske miopatije karakterizira mišićna slabost i upalni infiltrati u mišiću. Farmakoterapijom se suzbija upalna aktivnost dok mišićna slabost zaostaje u velikog broja bolesnika iz više razloga. Upalna bolest mišića sama po sebi izaziva atrofiju, mišićno tkivo propada, a zamjenjuje ga fibrozno, razvija se metabolička atrofija zbog nedostatka adenozin-3-fosfata (ATP), glukokortikoidi imaju katabolički efekt na mišić i to prvenstveno na mišićna vlakna tipa II, a inaktivitet potiče daljnje propadanje mišića što sve dovodi do gubitka snage i funkcije. Kombinacijom farmakološke terapije i vježbi može se spriječiti i oporaviti mišićna slabost te se zadnjih godina promovira rano vježbanje srednjeg intenziteta prilagođeno aktivnosti bolesti i kliničkom statusu bolesnika uz postupno povećavanje opterećenja (15).

Mišićna slabost kod kroničnog polimiozitisa povezuje se sa smanjenim brojem sporih oksidativnih vlakana tipa I odgovornih za uspravan stav, hod i dnevne radnje. Nakon 12 tjedana vježbi u 9 bolesnika s kroničnim polimiozitisom bitno su poboljšani svi klinički parametri, a imunohistokemijski je utvrđeno povećanje broja mi-

šićnih vlakana tipa I za 42 % i 20 % povećanje ukupne površine svih mišićnih vlakana (16).

Fiziološka osnova protuupalnog efekta vježbanja u bolesnika s miozitisom nije jasna. U drugim kroničnim bolestima i nekoliko studija polimiozitisa dokazano je da dugotrajno provedene vježbe imaju imunomodulirajuća svojstva jer smanjuju razinu proupalnih citokina (IL-1, IL-6, TNF) na lokalnoj i sistemskoj razini (8,17).

Opažene su diskrepancije u sistemskoj i lokalnoj koncentraciji proupalnih citokina jer vrijednosti u serumu ne prate pad koncentracije u mišiću. U bolesnika s kroničnom kardiomiopatijom je nakon 6 mjeseci treninga na lokalnoj razini, u bioptatu mišića vastus lateralis utvrđena reducirana ekspresija TNF- $\alpha$  za 38 %, IL-6 za 42 %, IL-1 $\beta$  za 48 % i iNOS za 35 %. Vrijednosti u serumu ostale su nepromijenjene (17).

Nakon 7 tjedana vježbi s otporom je u bolesnika s polimiozitisom učinjena klinička, histološka i genska analiza (mRNA). Registrirano je poboljšanje mišićne snage, maksimalne potrošnje kisika (VO) i ukupne funkcije. Histološki nalaz bioptata mišića vastus lateralis ukazao je na smanjenje zona fibroze, a posebnim tehnikama određivanja mRNA zabilježeno je oslabljeno ispoljavanje proinflammatoryh i profibrotičnih gena uz povećanu ekspresiju antiinflammatoryh produkata gena (8,14).

Dakle, vježbe kod miozitisa su sigurne, imaju nedvojbeno povoljan učinak na lokalnoj i općoj razini organizma. Trebale bi biti integralni dio svake terapijske strategije jer povećavaju mišićnu masu, snagu i izdržljivost, fleksibilnost zglobova, sposobnost hoda i balans što bitno poboljšava kakvoću života. Aerobnim vježbama povećava se kardiorespiratorni kapacitet i izdržljivost mišića, a vježbama snaženja mišićna masa, balans i sposobnost sigurnog kretanja. Vježbe se propisuju individualno prema aktivnosti bolesti, fizikalnom nalazu sustava za kretanje i kardiopulmonalnom statusu, a provode uz postupno povećanje težine i opterećenja.

### **Primjer aerobnih vježbi**

Kod 14 bolesnika s polimiozitisom i dermatomiozitisom ispitan je učinak terapijskih vježbi na temelju laboratorijske analize (CPK i aldolaza), ocjene funkcionalnog statusa (Functional Assessment Screening Questionnaire), mjerenja mišićne snage izokinetičkim uređajem (CYBEX) i spiroergometrijskim testom opterećenja na biciklu (11). Aerobni trening kroz 6 tjedana primijenjen je kod 7 bolesnika, a sastojao se od vožnje sobnog bicikla i vježbi na steperu kroz 1 sat. Opterećenje na biciklu postupno se povećavalo u skladu s napretkom pojedinca. Zagrijavanje je trajalo 3-5 minuta, a opterećenje povećavalo dok se nije postiglo 60 % teoretskog maksimalnog pulsa. Ako su se pojavili bolovi u mišićima kod nekog opterećenja tada se ono smanjilo na nižu razinu koja nije izazivala bol. Svaki trening uključivao je

30 minuta vježbi na steperu. Zadnjih 5 minuta od ukupno 60 minuta provodile su se vježbe istezanja. Prva 2 tjedna vježbe su se provodile 2 puta, a preostala 4 tjedna 3 puta tjedno pod nadzorom fizioterapeuta i liječnika. Kontrolna skupina bolesnika nastavila je svojim uobičajenim načinom života. Statistički značajno poboljšanje postignuto je u kategorijama mišićne snage (fleksori kuka i ekstenzori koljena obostrano), maksimalne potrošnje kisika i dnevnim aktivnostima. Vrijednosti CK nisu se bitno razlikovale kod trenirane i netrenirane skupine. U ovom programu vježbi aktivirane su isključivo velike mišićne skupine i radilo se isključivo o koncentričnim kontrakcijama mišića koje su manje štetne od ekscentričnih u smislu mikrotraume mišićnih vlakana. Pretpostavka je da se snaženjem zdravih vlakana kom-

penzira slabost i naprezanje oboljelih mišićnih vlakana. Ovo je prva kontrolirana studija ocjene učinka aerobnih vježbi kod polimiozitisa koja je pokazala sigurnost i dobrobit aerobnog treninga bez pogoršanja upale (11). Isto istraživanje nastavljeno je kroz 6 mjeseci bez promjene u vrijednostima CK, a uz značajno poboljšanje dnevnih aktivnosti, mišićne snage i VO. Aerobni kapacitet povećao se 28% u trenirane naspram netrenirane skupine bolesnika (12).

### Primjer vježbi s otporom

Devet bolesnika s kroničnim polimiozitisom podvrgnuto je intenzivnim vježbama s otporom kroz 7 tjedana 3 puta tjedno (8). Ispitivane varijable: 10-15 maksimalnih voljnih kontrakcija u nizu, indeks izdržljivosti (Functional Index 2) (18), snaga stiska šake (Grip-pit dinamometar), intenzitet boli (Borgova CR-10 skala), ograničenje aktivnosti (Myositis Activities Profile) (19), ograničenje participacije (prema VAS skali određen utjecaj bolesti na doživljaj zdravlja) i biopsija mišića vastus lateralis. Otpor je odgovarao maksimalnom opterećenju koje dozvoljava 10 ponavljanja. Bolesnici su izveli 10-15 vježbi sa 70% opterećenjem, u nizu, za mišić deltoideus, kvadriceps, biceps/latisimus dorzi i gastroknemijus obostrano te za abdominalne mišiće. Funkcionalni indeks 2 (FI-2) je indeks izdržljivosti kojim se ispituje sposobnost ponavljanja 7 relevantnih pokreta: fleksija i abdukcija oba ramena, odizanje glave iz ležećeg položaja, fleksija kukova i step test obostrano, odizanje na prste i pete. Za sve pokrete referentni broj ponavljanja iznosi 60, a za odizanje na prste i pete 120. Program vježbi sadržavao je zagrijavanje 10 minuta (ergometar bicikl ili pokretni sag s 50% maksimalnog pulsa), 45 minuta vježbi s otporom, 10 maksimalnih kontrakcija 5 mišićnih skupina (deltoideus - fleksija i abdukcija ramena s utezima; kvadriceps - ekstenzija koljena u sjedećem položaju s opterećenjem na gležnju; biceps/latisimus dorzi i gastroknemijus - na uređaju za vježbanje; vježbe za jačanje trbušnih mišića sa ili bez utega na prsnom košu. Vježbe su izvođene u 3 seta s odmorima od 90 sekundi između svakog seta. Zadnjih 5 minuta seanse bilo je predviđeno za vježbe istezanja (rashlađivanje). Tijekom prvog tjedna bolesnici su vježbali s 50% opterećenja izvođenjem 15 repeticija svake vježbe u 3 seta. U drugom i trećem tjednu otpor se postupno povećavao do 100% opterećenja 10 maksimalnih kontrakcija i izvođenjem 10 repeticija po setu. Nakon 3. i 5. tjedna vježbanja ponovljeno je testiranje 10

### Zaključak

Vježbe za polimiozitis nisu specifične *per se*, ali odabrane prema aktivnosti bolesti, rezultatima manualnog mišićnog testa/dinamometrije, opsegu pokreta, sposobnosti kretanja, balansu - proprioceptiji, kardio-

### Komentar

Aerobni trening je siguran i učinkovit u bolesnika s polimiozitisom. Trening se provodi uz održavanje 60% vrijednosti maksimalnog pulsa tijekom vježbe, a opterećenje povećava u skladu s napretkom kardiorespiratorne sposobnosti, pojave boli i umora. U programu vježbanja preferiraju se koncentrične kontrakcije i zatvoreni kinetički lanac, a za dugotrajni učinak potrebna je trajna adherencija za program vježbanja.

maksimalnih ponavljanja i opterećenje podešeno novim rezultatima mišićne snage. U svih bolesnika je nakon 7 tjedana vježbanja značajno povećana mišićna snaga i izdržljivost dok su ostali parametri bili bez statističke značajnosti i bez znakova pogoršanja (8).

### Komentar

Vježbe s otporom ne pogoršavaju upalnu aktivnost, moraju biti dio sustavne terapije miozitisa kada se postigne stabilna bolest niske i srednje aktivnosti. Težina vježbanja određuje se individualno. Svaka sesija vježbi trebala bi trajati barem 60 minuta, uključiti ciljani program vježbi s otporom prema mišićnom testu (lokalni efekt) i aerobni trening za opće kondicioniranje organizma (sustavni efekt). U rutinskom radu fizikalna terapija pod nadzorom ima ulogu edukacije, a po savladavanju tehnike vježbanja bolesnici nastavljaju vježbe kod kuće. Jedino dugotrajno i konzistentno vježbanje prema rezultatima mišićnog testa može donijeti rezultate. Testiranje mišićne snage trebalo bi biti rutinski dio kliničkog pregleda jer je mišićna slabost jedan od pokazatelja aktivnosti bolesti i jednostavan način ranog otkrivanja subkliničkog deficita mišićne slabosti. Međunarodna radna skupina International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) (<http://www.niehs.nih.gov/research/resources/collab/imacs/index.cfm>) predložila je parametre ocjene aktivnosti miozitisa i kriterije djelotvornosti terapije među kojima je manualni mišićni test jedan od presudnih indikatora aktivnosti i poboljšanja (20).

U Hrvatskoj se bolesnici s polimiozitisom rjeđe upućuju na fizikalnu terapiju. Vježbe se propisuju i izvođe s mnogo opreza zbog straha od pogoršanja. Optimalno vrijeme za fizikalnu terapiju nije definirano, opterećenje i frekvencija vježbanja subdozirani, a cilj i razlozi vježbanja nejasno postavljeni. Vjerojatno je problem uvriježeno mišljenje o štetnosti intenzivnih vježbi i nedostatak općeprihvaćenih protokola.

respiratornoj sposobnosti i statusu sustava za kretanje. Na svaku od komponenata može se utjecati ciljano kreiranim vježbama koje bi trebale biti integralni dio terapijske strategije polimiozitisa.

## Literatura

1. Wiesinger GF, Quittan M, Nuhr M. i sur. Aerobic capacity in adult dermatomyositis/polymyositis patients and healthy controls. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1-5.
2. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993;20:1340-4.
3. Hicks JE, Miller F, Plotz P. i sur. Isometric exercises increases strength and does not produce sustained creatine phosphokinase in a patient with polymyositis. *J Rheumatol* 1993; 20:1399-401.
4. Alexanderson H, Stenström CH, Lundberg IE. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology* 1999;38:608-11.
5. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G. i sur. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:295-301.
6. Varju C, Pethö E, Kutas R. i sur. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermato/polymyositis. *Clin Rehabil* 2003;17:83-7.
7. Chung YL, Alexanderson H, Pipitone N. i sur. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacological treatment: six-month double-blind randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 57:694-702.
8. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M. i sur. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 57:768-77.
9. Gualano B, Neves M Jr, Rodrigues Lima F. i sur. Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: A case study. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:250-4.
10. Johnson GL, Edwards DJ, Walters S. i sur. The effectiveness of an individualized, home-based functional exercise program for patients with sporadic inclusion body myositis. *Clin Neuromusc Dis* 2007;8:187-94.
11. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M. i sur. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998; 37:196-200.
12. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M. i sur. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37:1338-42.
13. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ. i sur. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *Clin Neuromusc Dis* 2009;10:178-84.
14. Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H. i sur. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med* 2010;16:455-64.
15. Nader GA, Lundberg IE. Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:599-603.
16. Dastmalchi M, Alexanderson H, Loell I. i sur. Effect of Physical Training on the Proportion of Slow-Twitch Type I Muscle Fibers, a Novel Nonimmune-Mediated Mechanism for Muscle Impairment in Polymyositis or Dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;57:1303-10.
17. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S. i sur. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:861-8.
18. Alexanderson H, Broman L, Tollbäck A. i sur. Functional index-2: Validity and reliability of a disease-specific measure of impairment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;55:114-22.
19. Alexanderson H, Lundberg IE, Stenström CH. Development of the myositis activities profile - validity and reliability of a self-administered questionnaire to assess activity limitations in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002;29:2386-92.
20. Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Supp II):182-185.

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice  
Ljudevita Gaja 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

## URIČNI ARTRITIS - POGLED U PROŠLOST URIC ARTHRITIS - A HISTORICAL VIEW

Ružica Čunović-Dubroja

### Sažetak

U radu se donosi povijesni pregled o uričnom artitisu, u svijetu i u Hrvatskoj.

### Ključne riječi

povijest, urični artritis, podagra, guta, uložci, giht

### Summary

This paper gives a historical review of uric arthritis in the world and in Croatia.

### Keywords

history, uric arthritis, podagra, uric tophi, gout

### Uvod

Urični artritis je drevna bolest. Paleopatološkim istraživanjima dokazani su tofi u tridesetpetogodišnjaka čiji je kostur pronađen u grobu iz srednjeg brončanog doba u Lerni (1). Kristali urata identificirani su i u tofima na stopalima i laktovima mumije u Gornjem Egiptu (2,3,4). Najstariji nazivi za urični artritis potječu iz iz Grčke - podagra (πούς = stopalo, άγρα = plijen, ulov), gonagra (γόνυ = koljeno), heiragra (χείρ = ruka), omagra (ώμος = rame) (3,4,5,6,7). Hieron iz Sirakuze je u 5. st. prije Krista primijetio povezanost bolesti zglobova i mokraćnih kamenaca (5,7,8).

Prvi liječnik koji je pisao o podagri bio je Hipokrat (460.-377. pr. Kr.). Njegova djela i djela njegovih učenika (ukupno 59 djela nastalih između 5. i 3. st. pr. Kr.) sabrana u "Corpus Hippocraticum" imala su velik utjecaj na razvoj medicine, sve do 18 st. Poznati su Hipokratovi aforizmi: "Eunuh ne može dobiti podagru, niti očelaviti", "Žena ne može dobiti podagru prije menopauze", "Mladić ne može dobiti podagru prije prvog koitusa", "Atake gihta obično se javljaju u proljeće i jesen". Hipokrat je zapazio da se podagra najbrže smiruje kad nastupi dizenterija, pa je uz dijetu propisivao i purgative te obilno pijenje vode (3,4,5,6,7). Podagra se spominje i u starogrčkim epovima, Ilijadi i Odiseji - od podagre su bolovali Ahilej, kralj Prijam u Troji, kralj Edip iz Tebe. Lucian je napisao tragičnu burlesku o božici Podagri i nedjelotvornosti liječenja podagre (4,7).

Latinski naziv gutta (kap) dolazi od Hipokratovog učenja, da bolesna tekućina ulazi kap po kap u za-

hvaćeni zglob (3,4,5,6,9). Giht se naziva "kraljem bolesti", ali i "bolest kraljeva" (6). Prema Celzu, rimskom enciklopedistu za vrijeme cara Tiberija (25. pr. Kr.-50. po. Kr.), većina rimskih careva bolovala je od podagre (10,11). Rimski imperator Galba imao je toliko deformirane šake i stopala da nije mogao nositi obuću niti u rukama držati i razmotati svitak pisma (3,11). Seneka (4. pr. Kr.-65. po. Kr.), rimski filozof i pisac, odgojitelj i savjetnik cara Nerona, kritizirao je promjene u društvu koje su dovele do toga da su žene postale rivali muškaracima u svim načinima lascivnosti, pa čak i po oboljevanju od podagre (4,7,11).

Poznate su rimske gozbe na kojima se puno jelo i pilo. Rimska vina bila su jaka i onečišćena olovom, jer se mošt koncentriralo kuhanjem u olovnom posuđu i bakrenim kotlovima presvučenim olovom. Jela su u rimsko doba bila zaslađivana koncentriranim moštom (sapom), a posuđe je bilo od kositra i bronce s velikim sadržajem olova. Pri kuhanju mošta stvarao se olovni acetat, koji je davao u ono vrijeme naročito traženi slatkasto-kiselkasti okus. Mnogi su rimski carevi istodobno s podagrom, bolovali od alkoholizma i duševnih bolesti, vjerojatno zbog saturnizma, što je moguće pridonijelo propasti carstva (10,11).

Galen (r. 129. u Pergamu u Maloj Aziji), najveći liječnik starog Rima i osobni liječnik Marka Aurelija, prepoznao je obiteljsku pojavnost uričnog artritisa i prvi opisao tofe, te primijetio da je nasljedni giht obično teži od stečenog. Stečeni giht smatrao je posljedicom neu-



mjerivosti u jelu i pilu i preporučivao dijete kao ključni faktor u liječenju podagre (3,4,5,6,7). Sorano iz Efeza (98.-138.) spoznao je da se tofi nakon kirurškog odstranjenja ponovo javljaju, a njegov suvremenik Rufo iz Efeza da se tofi mogu otopiti liječenjem. Pedanije Dioskorid, rimski vojni liječnik (smatra se prvim farmakologom), sredinom 1. stoljeća, u svom djelu "De materia medica" opisuje više od 750 lijekova, od toga oko 600 ljekovitih biljaka. Navodi i preporuke za liječenje podagre: dekotte i obloge od listova i kore vrbe, obloge od ječma s vinskim octom, obloge od listova kupusa. Spominje i mrazovac, Colchicum autumnale, ali ne za liječenje podagre, već kao antidot kod trovanja gljivama (4,9). Aretej iz Kapadokije u 2. stoljeću opisuje periodičnost bolesti, a opisao je i jednog bolesnika koji je u remisiji pobijedio u maratonu na Olimpijskim igrama (7,11).

Bizantski su carevi također bolovali od gihta. Između 326. i 1453. godine, 14 od 86 bizantskih careva bolovalo je od artritisa (vjerojatno zbog neumjerenosti u jelu i alkoholu). Bizantski liječnici su već u petom stoljeću koristili kolhicin pod imenom Hermodactil - Hermesov prst. Prvi ga je za liječenje podagre upotrijebio Jacob Psychristus (3,4,5,7,12). Aleksandar iz Trallesa (6. st.) je uz umjerenost u jelu i pilu, za liječenje podagre propisivao i čišćenje Hermodaktinom dobivenim iz jesenskog šafrana - mrazovca (Colchicum autumnale). Kolhicin je dobio ime prema staroazijskoj zemlji Kolhidi (Colchis) na istočnoj obali Crnog mora, južno od Kavkaza. (4,5,7,13).

U srednjem vijeku medicina je nazadovala, uglavnom su se samo prevodila i prepisivala djela Hipokrata i Galena, pa nema niti značajnih zapisa o podagri iz tog doba (4,9).

Thomas Sydenham (1624.-1689.), engleski liječnik, koji je i sam 34 godine bolovao gihta, u svom djelu "Tractatus de podagra et hydropse", 1683. godine, dao je detaljan klinički opis podagre i omogućio njezino razgraničavanje od drugih artritisa. Njegovo zapažanje, da ti bolesnici za vrijeme napadaja ne mogu podnijeti niti teret plahte, često navode i naši bolesnici i suvremeni udžbenici. Sydenham je znao da podagru često prate kamenci i shvaćao je zašto se ti bolesnici često pitaju koja je od tih bolesti je gora (3,4,5,6,7,9,11,14).

Anton von Störck, austrijski liječnik, 1763. godine ponovo uvodi u upotrebu kolhicin, ali za liječenje "vodene bolesti" (4,5,7,11,15). Oko 1770. godine francuski oficir Husson, patentira kolhicin za liječenje poda-

gre pod imenom "Eau medicinale". Kasnije je "Eau medicinale" prenesen u Englesku, a u Ameriku ga je prenio Benjamin Franklin, za sebe osobno (4,5,7,11). Kristale urata prvi je svojim mikroskopom ugledao Leeuwenhoek još 1679. godine, vjerno ih je opisao i nacrtao, no mokraćna kiselina je otkrivena sto godina kasnije (7,11,16). Švedanin Scheele ekstrahirao je 1776. godine mokraćnu kiselinu iz mokraćnog kamenca i nazvao je acidum concretum. Wollaston je 1797. godine istu tvar izolirao iz uričog tofa (5,7,11,15), a Fourcroy ju je nazvao acide ourique. Sir Alfred Baring Garrod prvi je dokazao, 1848. godine, da bolesnici od gihta imaju povišenu mokraćnu kiselinu (5,7,17). Prvo izdanje Garrodove knjige "Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout" izašlo je 1858. godine. Francusko izdanje iz 1867. godine sadrži slike u boji koje pokazuju urične tofe, inkrustacije površine kosti i zglobova kristalima natrijeva urata kao i infiltrate kristala urata u tetivama i tetivnim ovojnicama. Kristale urata promatrao je u polariziranom svjetlu i crtežom ih prikazao u raznim tkivima: u zglobnoj hrskavici, u sinovijalnoj tekućini i sinovijalnoj ovojnici, te u piramidama bubrega (7,11,18). Emil Fischer je 1898. godine dokazao, da je mokraćna kiselina purinski spoj srodan adeninu i gvaninu (3,5,6,7).

U Engleskoj se 19. stoljeće smatra zlatnim vijekom podagre. "Svaka bolja obitelj imala je bar jednog pretka, koji je svojim tofima mogao pisati po ploči, makar i nije bio učitelj". Bogataški jelovnici su u to doba sadržavali i po 16 jela, uglavnom od mesa. Nagli porast učestalosti podagre podudara se i s povećanom potrošnjom portugalskih vina koja su, kao nekad rimska, bila jako onečišćena olovom (19). Iz tog vremena potječu i brojne karikature na račun podagre (4,7).

Početak 20 stoljeća na podagru se počelo zabavljati, iako su Folin i Denis 1913. godine uveli metodu za određivanje mokraćne kiseline u krvi (3,7), Amerikanci su je smatrali urođenom ljudima na starom kontinentu, osobito Englezima, i pisali su o njejoj rijetkosti, sve do 1936. godine, kada su Herrick i Tysson objavili članak pod naslovom: Giht - zaboravljena bolest (20). U istom broju časopisa objavljen je i Cohenov članak o gihtu u kojem on navodi da je tijekom pet godina vidio više od 40 bolesnika s uričnim artritisom (21). Cohen je istodobno uveo kolhicin za profilaksu recidiva akutnog uričnog artritisa (5,11,21). Yu i Gutman su 1950. godine za liječenje gihta upotrijebili urikozurik probenecid, a Rundles, Wyngaarden i Hitchings 1963. godine blokator ksantin oksidaze alopurinol (6).

### Podagra u Hrvatskoj

Prvo poznato djelo o podagri u Hrvatskoj - "Convencio inter podagram et araneam" (Ugovor između podagre i pauka) iz 1407. godine, potječe od Ivana Ravenjanina, dubrovačkog kancelara od 1384. do 1389. go-

dine. Djelo je sačuvano u rukopisu; objavljen je samo mali dio, koji počinje ovako: "In illo tempore transiens podagra per oram maritimam sinus Targestini irrepsit in tabernaculum meum pollycique levo insedit" ("U ono

vrijeme podagra prolazeći obalom tršćanskog zaljeva ušulja se pod moj šator i zasjedne na moj lijevi nožni palac”) (22).

Dominko Dubrovčanin, liječnik i profesor u Bologni, pisao je 1421. godine, o liječenju podagre i liti-jaze. Savjetovao je izbjegavanje mesa, mlijeka i jaja, a preporučivao obilno pijenje vode, kupanje, vježbe i purgative (23).

Pjesnik Ilija Crijević (1463.-1520.) žali se, u pismu prijatelju Marinu, na bolest koju je naslijedio od oca (koji je bolovao od podagre), a u pismu prijatelju Andriji iz Modene, dubrovačkom liječniku, u stihovima uspoređuje svoju bol sa zmijama i gorućim bakljama, koje prodiru u zglobove, kosti i živce. Navodi da je spreman podnijeti gladovanje, noževe i kautere i lijekove, kakvih god ima, pa čak i u dalekim krajevima Azije i Afrike, samo da se oslobodi svojih muka. U nedostatku pravog lijeka, zahvalan je za mandragoru i opijum, koji mu bar donekle ublažavaju tegobe.

Amatus Lusitanus (1511.-1568.), Portugalac koji je neko vrijeme radio u Dubrovniku, napisao je 1558. godine “Curatium medicinalium centuriae septem”, 700 povijesti bolesti iz njegove prakse, i bio prvi liječnik koji je na našem tlu opisao dvojicu bolesnika s podagrom. Pisao je i o litijazi, koje - kaže - u Dubrovniku ima više nego i u kojem drugom mjestu.

Benedictus Victorius Faventinus, 1562. godine ističe, da u Dubrovniku ima neobično mnogo podagre i kamenaca (24).

U Vrančićevom “Dictionarium quinque nobilissimarum Europae linguarum, Latinae, Italicae, Germanicae, Dalmatiae et Ungaricae” iz 1595. godine nalazimo riječ podagra prevedenu na dalmatice kao guta, a riječ podagricus, kao gutavi. Kako je taj, naš prvi riječnik, imao samo 5412 riječi, i sadržavao je, prema Jonkeu, samo najpotrebnije i najobičnije riječi iz stvarnog života, znači da je riječ podagra, u to vrijeme bila “najpotrebnija i najobičnija riječ iz stvarnog života” (25,26,11). Valvazor je, 1689. godine, pribilježio zgodu o podagričnom vijećniku iz Kastva u Istri (27). Belostenčev “Gazophylacium illyricolatinum” 1740. godine, donosi domaću riječ “vulog” i uputu za liječenje te bolesti, što upućuje da je urični artritis bio česta i poznata bolest (28,29,30,11). Prema Glesingeru, u 19. stoljeću, podagra u Dubrovniku polako nestaje. U Beču je, međutim, 1837. godine tiskana inauguralna disertacija Riječanina Frane Jelčića: “Tractatus de podagra” u kojoj nabraja razne načine liječenja podagre, osobito preporučuje vožnju u zaprežnim kolima, ali ne spominje kolhicin, iako je medicinska vodica “otkrivena” 23 godine prije toga (30,11).

Leopold Tanzer, prvi liječnik u Krapinskim Toplicama, 1861. godine, za liječenje gihta preporučuje kupanje i pijenje vode zbog “bogatog izlučivanja mo-

kraćne kiseline i njenih soli”. U pismima zahvalnica njegovih bolesnika opisano je 8 bolesnika s gihtom i podagrom, koji su “uspješno” liječeni, a sačuvao je i kamenac jednog dječaka (31). Tanzerov nasljednik, Dominik Bancalari, opisao je 1868. godine još 4 bolesnika s uričnim tofima, a jedan od njih imao je i nefrolitijazu (32). Anton Rak je 1876. godine opisao jednu bolesnicu s gihtom (33). U Liječničkom vjesniku se tijekom 1894. i 1904. godine ponavljao oglas tadašnjeg Lječilišta u Krapinskim Toplicama o “nenatkriljivosti i ljekovitosti kod uloga, reume mišića i zglobova” (34). Osim toga Liječnički vjesnik je 1902. godine otvorio stupac za hrvatsku medicinsku terminologiju prilogom Rakovca pod naslovom: Kako se hrvatski zove “GICHT” (35). 1904. godine je Edmund Mai izvjestio da je u Krapinskim Toplicama liječio “171 slučaj uratične artritide” (36), a nakon toga u Liječničkom vjesniku punih 60 godina nema niti riječi o gihtu.

Glesinger još 1952. godine piše: “podagra nekad bila česta, a danas je, barem kod nas, vidimo prilično rijetko”. I autori naših udžbenika su se još godinama slagali s Glesingerom (Ivančević 1952, Smokvina 1959, Boteri 1962. godine), a 1951. godine je iz tadašnje Jugoslavenske Farmakopeje izbačen kolhicin, kao nepotreban i opsoletan lijek (11,37). Tek 1962. godine Radošević i suradnici dali su preliminarno priopćenje o uričnoj nefropatiji u dvanaest bolesnika (38), a Liječnički vjesnik 1964. godine, objavljuje članak Čunovića i suradnika o 9 bolesnika liječenih u Krapinskim Toplicama, koji su godinama lutali od liječnika do liječnika, od bolnice do bolnice, s pogrešnom dijagnozom, najčešće reumatoidnog artritisa (39). U istom broju Liječničkog vjesnika Dürriegl i Steiner pišu vrlo lijepi osvrt o gihtu pod naslovom: Ulozi - “zaboravljena” ili “zanemarena” bolest? (40). Već sljedeće, 1965. godine, u Jugoslavenskoj Medicinskoj enciklopediji Čunović i Dürriegl pišu poglavlje o gihtu, pod starim hrvatskim nazivom ulози (41). Nakon toga se o gihtu počinje izvještavati i iz drugih krajeva Hrvatske (Matušan i suradnici, 1966. i 1968. godine iz Splita, Vabušek 1966, 1969. i 1978. godine iz Zadra, Polić 1968. godine iz Trogira) (11).

Čunović je 1980. godine obranio i prvu doktorску disertaciju o uričnom artritisu na Medicinskom fakultetu u Zagrebu pod naslovom “Evolucija uričnog artritisa, sadašnje zdravstveno stanje i radna sposobnost u vlastitih bolesnika” (42).

Broj bolesnika s uričnim artritisom liječenih u Krapinskim Toplicama se dalje povećavao o čemu je izvještavano na domaćim i međunarodnim kongresima: u Parizu 1981. godine - 217 bolesnika, u Zagrebu 1984. i 1985. godine - 319 bolesnika, u Ateni 1987. godine - 420 bolesnika, u Budimpešti i Zadru 1991. godine - 542 bolesnika, i u Dubrovniku 1998. godine - 680 bolesnika (11). Čunović je napisao i poglavlje o gihtu u prva tri

izdanja našeg suvremenog udžbenika interne medicine (Vrhovac i suradnici), 1991, 1997. i 2003. godine, pod naslovom: "Poremećaji metabolizma purina" (43,44,45),

a 2000. godine, na kraju svog medicinskog djelovanja, i prvu monografiju o uričnom artritisu u Hrvatskoj pod naslovom: "Urični artritis - giht - podagra" (11).

## Literatura

1. Grmek MD. *Bolesti u osvit zapadne civilizacije. Istraživanja patološke stvarnosti u grčkom prehistorijskom, arhajskom i klasičnom dobu*. Zagreb: Globus. 1989:82-3.
2. Buchanan WW, Dequeker J. History of rheumatic diseases. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. 3rd ed. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Luis, Sydney, Toronto: Mosby. 2003.
3. Scott JT. Gout. U: Scott JT, ur. *Copeman's Textbook of the rheumatic diseases*. 5th ed. Edinburgh, London and New York: Churchill Livingstone. 1978:647-8.
4. Porter R, Rousseau GS. *Gout The Patrician Malady*. New Haven and London: Yale University Press. 1998:1-20.
5. Čunović S, Dürriegl T. Ulozi. U: *Medicinska enciklopedija*. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod. 1965; svezak 10:153-4.
6. Cohen H. Gout history. U: Copeman WSC, ur. *Textbook of the Rheumatic Diseases*. Edinburgh: E&S, Livingstone Ltd. 1948:249-50.
7. Wyngaarden JB, Kelley WN. *Gout and hyperuricemia*. New York - San Francisco - London: Grune Stratton. 1976:3-11.
8. Cobb S, Arbor A, Kimmey JR, eds. *The Frequency of the Rheumatic Diseases*. The President and Fellows of Harvard University. Universe. 1999.
9. Glesinger L. *Povijest medicine*. Zagreb: Školska knjiga. 1978:42,62-63.
10. Nriagu JO. Saturnine gout among romans aristocrats. Did lead poisoning contribute to the fall of The Empire? *N Engl J Med* 1983;380:660-6.
11. Čunović S. *Urični artritis - giht - podagra - uloz*. Medicinska naklada, Zagreb, 2000.
12. Lascaratos J. Arthritis in Byzantium (AD 324-1453): unknown information from non-medical literary sources. *Ann Rheum Dis* 1995;54:951-7.
13. Rodan GP, Beenedek TG. The early history of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1970;13:145-65.
14. Sydenham T. *Tractatus de podagra et hydrope*. Geneva. 1686.
15. Bywaters EGL. Gout in the time and person of George IV, a case history. *Ann Rheum Dis* 1962;21:325-38.
16. McCarty DJ. A hystorical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gout tophus. *Arthritis Rheum* 1970;13:414-8.
17. Rodnan G. Early theories concerning etiology and pathogenesis of the gout. *Arthritis Rheum* 1965;8:599-609.
18. Garrod A. *La goutte sa nature, son traitement et le rheumatisme goutteux*. Paris: Adrien Delahaye Libraire Editeur. 1867.
19. Healey A. Port wine and gout. *Arthritis Rheum* 1975;18:659-6.
20. Herrick WW, Tyson TL. Gout - a forgotten disease. *Am J Med Sci* 1936;192:483-8.
21. Cohen A. Gout. *Am J Med Sci* 1936;192: 488-93.
22. Sabbadini R. *Giovani da Ravenna insigne figura d'umanista (1343-1408) da documenti inediti*. Como. 1924.
23. Grmek MD. Život i djela Dinka Dubrovčani-na, srednjovjekovnog liječnika i medicinskog pisca. *Anali Historijskog instituta JA u Dubrovniku* 1953;217-33.
24. Rodnan G. La goutte et l' araigne. *Arthritis Rheum* 1975;18:772.
25. Vrančić F. *Dictionarium quinque nobilissimarum Europae linguarum Latinae, Italicae, Germanicae, Dalmatiae et Ungaricae cum privilegiis*. Venetiis: Apud Nicolaum Morettum, 1595. Pretisak Zagreb: Liber 1971.
26. Jonke LJ. "Dictionar" Fausta Vrančića. U: *Vrančić F. Dictionarium quinque nobilissimarum Europae linguarum, Latinae, Italicae, Germanicae, Dalmatiae et Ungaricae cum privilegiis*. Venetiis: Apud Nicolaum Morettum, 1595, Pretisak Zagreb: Liber. 1971.
27. Sušić Z. Valvasor o Kastvu i Kastavcima. *Domesti* 1970;3(7):43-52.
28. Belostenec I. *Gazophylacium Illyrico-Latinum*. Zagreb: Typis Joanis Baptistae Weitz, Incliti Regni Croatiae Typographi. 1740.
29. Čunović S, Čunović-Dubroja R. Podagra nekoć, i urički artritis danas, u Hrvatskoj. Prvi hrvatski internistički kongres, Dubrovnik 1998. *Liječ Vjesn* 1998;120(Suppl 1):E 12.
30. Čunović S, Čunović-Dubroja R. Podagra nekoć, i urički artritis danas, u Hrvatskoj. *Liječ Vjesn* 2001;123:265-70.
31. Jelčić F. *Tractatus de podagra*. Vindobonae: Typis congregationis Mechitaristicae. 1837.
32. Tanzer L. *Die Mineralquellen in Krapina-Töplitz nächst Rohitsch in Croatien*. Wien: Druck Zamorski und Ditmersch. 1861.
33. Bancalari D. *Der Curort Krapina-Töplitz und seine warmen Quellen und Bäder*. Wien: Verlag W Braumüller, Druck von Waldheim. 1868.
34. Rak A. *Das Mineralbad Krapina-Töplitz in Croatien*. Wien: W Braumüller. 1876.
35. Anonimno. Oglas Lječilišta Krapinske Toplice. *Liječ Vjesn* 1894;16:96,112,136,160,176, i 1904;26: naslovna stranica.

36. Rakovac L. Kako se hrvatski zove "Gicht". *Liječ Vjesn* 1902;24:261.
37. Mai E. O načinu i uspjesima liječenja u Krapinskim Toplicama. *Liječ Vjesn* 1904;26:230-31.
38. *Pharmacopoea Jugoslavica*. 2. izd. Beograd: Medicinska knjiga. 1951.
39. Radošević Z, Župančić V, Radonić M. Nephropathia urica. U: *IX naučni sastanak internista Hrvatske i Slovenije*. Crikvenica. 1962.
40. Čunović S, Čunović K, Petrovčić F. Arthritis urica. *Liječ Vjesn* 1964;86:683-703.
41. Dürrigl T, Steiner S. Ulozi - "zaboravljena" ili "zanemarena" bolest? *Liječ Vjesn* 1964;86:739-40.
42. Čunović S. Evolucija uričnog artritisa, sadašnje zdravstveno stanje i radna sposobnost u vlastitih bolesnika. Disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1980.
43. Čunović S, Škrabalo Z. Poremećaji metabolizma purina. U: Vrhovac i sur., ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed. 1991:1361-75.
44. Čunović S, Škrabalo Z. Poremećaji metabolizma purina. U: Vrhovac i sur., ur. *Interna medicina*. 2. izd. Zagreb: Naprijed. 1997:1430-51.
45. Čunović S. Poremećaji metabolizma purina. U: Vrhovac i sur., ur. *Interna medicina*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:1322-26.



Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"  
Mihanovićeva 3 ♦ 10000 Zagreb

## EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI ZA URIČNI ARTRITIS

### EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS FOR GOUT

Zoja Gnjiđić

#### Sažetak

Giht je česta upalna bolest koja zahvaća oko 2 % populacije industrijskih zemalja. Nastanak i početak bolesti ovise o tri međuovisna čimbenika: kronična hiperuricemija, nakupljanje/taloženje kristala mononatrijevog urata i interakcija tih kristala s upalnim sustavom. Prevalencija i incidencija gihta zadnjih de-

setljeća u stalnom je porastu. Poznajemo brojne rizične čimbenike koji uz hiperuricemiju i genetske faktore pogoduju nastanku bolesti. To su prahrambene navike, prekomjerna konzumacija alkohola, metabolički sindrom, debljina, kronična bubrežna bolest i upotreba diuretika.

#### Ključne riječi

giht, hiperuricemija, epidemiologija, incidencija, prevalencija

#### Summary

Gout is the most prevalent form of inflammatory arthropathy, and affecting more than 2 % of the population in industrialized countries. The development and expression of gout depends on three key steps: chronic hyperuricemia, the growth of monosodium urate crystals and interaction between this crystals and inflammatory

system. Prevalence and incidence of gout have risen in recent decades. Numerous risk factors for the development of gout have been established, including hyperuricaemia, genetic factors, dietary factors, alcohol consumption, metabolic syndrome, hypertension, obesity, diuretic use and chronic renal disease.

#### Keywords

gout, hyperuricemia, epidemiology, incidence, prevalence

#### Uvod

Giht (hrv. *ulozi*) je metabolička bolest u kojoj dolazi do odlaganja kristala mononatrijevog urata u raznim tkivima u tijelu. Kristali se mogu odlagati u vezivnom tkivu zglobova, zglobnim prostorima, hrskavici, tetivama kada govorimo o uričnom artritisu (arthritis urica), u tkivu bubrega - urični nefritis (nephritis urica). Nakupine kristala u raznim dijelovima vezivnog tkiva (pod kožom ili na ušnoj hrskavici) tvore urične tofe (tophi urici). Najčešći uzrok ulaganju kristala mononatrijeva urata jest njezino prekomjerno stvaranje koje nadmašuje ekskrecijsku sposobnost organizma ili pak smanjena sposobnost izlučivanja (1,2).

Bolest se povezuje s genetski naslijeđenim poremećajem metabolizma, no puno je češće uzrokovana prekomjernim unosom namirnica životinjskog podrijetla koje su bogate purinima, prekomjernom konzumacijom alkohola te prekomjernom tjelesnom težinom. Klinička manifestacija je tipična akutna ataka artritisa na perifernim zglobovima (najčešće zglobu nožnog palca, iako oko 40 % može imati prvu ataku na nekom drugom zglobu) (2).

Za nastanak bolesti trebaju biti ispunjeni određeni uvjeti kao: dugotrajna hiperuricemija, prekomjerno stvaranje kristala mononatrijeva urata (MSU) i Interakcija između kristala MSU i upalnog sustava (2).

#### Povijest

Giht spada u najstariji poznati oblik artritisa, opisan još od Hipokrata u V. stoljeću prije Krista. Od drevnog Egipta, preko stare Grčke i Rima, kroz stoljeća giht je označavao i druge oblike artritisa. Smatralo ga se "bolešću kraljeva ili kraljevskom bolešću" ili "bolešću bo-

gataša". Povezanost gihta i mokraćne kiseline utvrđena je tek u XIX stoljeću, da bi se tek 60-ih godina prošlog stoljeća pojasnio patomehanizam nastajanja bolesti. Danas poznajemo patofiziologiju bolesti što je dovelo do razvoja učinkovitog liječenja i kontrole bolesti (3).

## Epidemiologija

Razumijevanje epidemioloških podataka počiva na razumijevanju definicije i distribucije bolesti. Epidemiološke studije uglavnom koriste klasifikacijske kriterije a ne dijagnostičke, jer klasifikacijski kriteriji imaju za cilj definirati homogenu skupinu bolesnika s određenom bolesti. Epidemiologiju bolesti je teško kvantificirati zbog razlike u metodologiji između studija i razlike u definiranju bolesti. Većina studija definira bolest koristeći se Rimskim i New York dijagnostičkim kriterijima i ACR (American Rheumatism Association) iz 1977. godine te EULAR (European League Against Rheumatism) propozicijama iz 2006. godine (4,5). Danas se uglavnom koriste dijagnostički kriteriji iz 2010. godine (6).

Giht zahvaća 1-2% odrasle populacije industrijskog svijeta, i puno je češći problem nego se očekuje (7). Najnovije studije učestalosti gihta u SAD potvrđuju da 4% Amerikanaca ima giht a 21% odraslih hiperuricemiju. Prevalencija gihta raste s dobi i češća je u muškaraca.

Velike epidemiološke studije u SAD pokazuju da je prevalencija gihta udvostručena (2,9/1000 u 1990 na 5,2/1000 u 1999.), osobito u muškaraca u dobi iznad 75 godina (8,9). I ostale američke studije podupiru povećanje učestalosti gihta i hiperuricemije u posljednjim desetljećima (8).

Prevalencija gihta u Velikoj Britaniji pokazuje porast tijekom 1970-ih i 1980-ih godina (s 2,6/1000 u 1975. godini, na 13,9 slučajeva na 1000 stanovnika u 1999. godini), potom stabilizaciju tijekom 1990-ih godina. Prevalencija gihta u 1990. godine bila je 1,4% (9). Od 2000. do 2005. godine u Velikoj Britaniji procijenjeno je da 1,4% odraslih ima giht, kao i u Njemačkoj populaciji u istom razdoblju (10).

U deskriptivnim populacijskim studijama, prevalencija gihta u Češkoj republici iznosi 0,3% (11).

## Incidencija

Podaci o incidenciji gihta su ograničeni prema podacima o prevalenciji.

Prema studiji Lina i suradnika, u petogodišnjoj kumulativnoj incidenciji (od 1991.-1992. do 1996.-1997.) god. gihta u Kineskoj populaciji nađena je u 18,83% (25). U 11-godišnjoj kumulativnoj incidenciji gihta u Novom Zelandu među Maorima nađena je 10,3% za muškarce i 4,3% za žene (26). Kumulativna incidencija gihta u SAD je 8,6% za muškarce, što potvrđuje porast javljanja gihta

## Rizični čimbenici za nastanak bolesti

Povećana incidencija i prevalencija gihta povezana je s nizom poznatih rizičnih čimbenika. Poznajemo dvije kategorije rizičnih čimbenika. Jedni koje ne možemo modificirati i drugi koje možemo modificirati (19). One na koje ne možemo utjecati su spol, dob, naslijeđe, rasa, te kronična bubrežna bolest i transplantirani bole-

U talijanskoj populaciji, prevalencija gihta iznosi 0,46% (12). I druge studije italijanske populacije potvrđuju da se učestalost gihta povećava sa 6,7/1000 stanovnika u 2005. godini, na 9,1/1000 u 2009. godini. To povećanje je povezano i sa starenjem stanovništva, i bilo je četiri puta češće u muškaraca (13).

Među Afričkim, crnačkim stanovništvom giht je rijedak, i javlja u 0,005% u Južnoj Africi (14), kod 0,03% u Nigerijaca (15) i 1,9% u Togou (16).

Giht je zabilježen u 0,16% ruralne populacije Taiwanu i 11,7% starosjedioca Taiwanu (17).

U Kini je giht u 80-im godinama prošlog stoljeća bio rijetka bolest, ali je prevalencija gihta u 2008. godini bila čak 1,14%, kao izraz promjene stila života i prehrane (18,19). Randomizirane populacijske studije iz Kine pokazuju porast prevalencije gihta u istočnoj Kini, gradu Qingdao sa 3,6/1000 u 2002 (18) na 5,3/1000 u 2004. godini (19,20).

U Novom Zelandu porast poboljevanja od gihta je veći u populaciji Maora nego u Europskoj populaciji. U 1992. prevalencija gihta u Maora bila je prosječno 6,4% (21,22).

Giht je podjednako zastupljen i u Kini, Polineziji, Novom Zelandu i Africi. Poznavanje zemljopisne i etničke razlike/sličnosti mogu dati i neke odgovore u nastanku i prevenciji bolesti. Rasa, vrsta prehrane i stil života su samo neke od tih spoznaja.

Uočena je i sezonska povezanost javljanja gihta. To se povezuje sa sezonskim promjenama u prehrani, konzumacijom alkohola, tjelesnom aktivnosti i temperaturom. U Amerikanaca akutna ataka gihta je češća u proljeće (32%), i tijekom ljeta (23%), dok 20% ima akutnu ataku zimi (23). U Italiji se prva ataka gihta obično javlja u ljetnom periodu (lipnju i srpnju) te zimi (u prosincu) (24).

od 0,03% u 1978. godine na 0,05% u 1996. godini (27). Godišnja incidencija gihta prema Češkoj studiji bila je 0,41% (11). U kanadskoj populaciji u dobi iznad 65 godina, incidencija je bila 5,7-7,5/1000 muškaraca godišnje i 2,4-2,8% žena godišnje (28). U jednoj studiji Framingham Heart Study koja je obuhvaćala 5,209 osoba prosječne životne dobi od 28 godina, u 104 žene i 200 muškaraca zabilježen je giht. To pokazuje incidenciju gihta u 1,4 žena i 4,0 muškaraca na 1000 odraslih/u godini (29).

snici (19). Muškarci imaju veću razinu urata od žena i veću učestalost gihta u svim uzrastima, ali je ona manje izražena u starijoj životnoj dobi. Nakon menopauze razina urata raste i kod žena.

U Tajvanskoj populaciji, gdje je prevalencija gihta visoka, 25% populacije ima prvu ataku gihta prije 30 godi-

ne života (30), iako je poznato da se giht češće javlja u starijoj populaciji i u muškaraca u 80% slučajeva (10,31), čime indirekto potvrđuju da spol i dob nisu jedini čimbenici

### Hiperuricemija

Hiperuricemija se definira kao razina urata viša od dvije standardne devijacije od prosjeka (420  $\mu\text{mol/l}$  u muškaraca, 360  $\mu\text{mol/l}$  u žena). To je koncentracija bliska granici topljivosti urata. Kad koncentracije prijeđe 380  $\mu\text{mol/l}$ , raste rizik ulaganja kristala mononatrijevog urata u tkiva. Oni djeluju kao proupalni stimulans koji potiče upalnu reakciju (33).

Hiperuricemija je jedan od najvažnijih bioloških znakova gihta koja dovodi do prezasićenosti plazme i ekstracelularne tekućine mokraćnom kiselinom. Ona je ključna i za nastanak metaboličkog sindroma i neovisan čimbenik za nastanak kardiovaskularne bolesti. Hiperuricemija je česta u populaciji i nalazi u 15-20% populacije (7). Povezanost između asimptomatske hiperuricemije i gihta danas je jasnija jer se mogu naći zglobna oštećenja kod dugotrajne hiperuricemije, a prije nastupa gihta. Tako se u jedne četvrtina onih s dugotrajnom, asimptomatskom hiperuricemijom nađu depoziti mononatrijevog urata i subklinička upala (34). Današnja saznanja govore da samo 20% osoba s hiperuricemijom razvije i ataku gihta.

Razlike u genetici, biokemijskom i celularnom odgovoru na kristale mononatrijevog urata su ključni

### Genetski čimbenici

Iako je odavno poznata obiteljska predispozicija za primarni giht, poglavito u muškaraca, genetska osnova nije do kraja poznata. Studije blizanaca potkrepljuju hipotezu da su genetski čimbenici ključni za kontrolu klirensa urata, a preko 70% ukupne mokraćne kiseline eliminira se kroz bubrege (36). Mehanizam nastanka primarnog gihta počiva na nedostatnom izlučivanju prije nego na hiperprodukciji. Recentna istraživanja usmjerena su na pronalaznje genetskog temelja za nastanak bolesti (37).

Interes znanstvene zajednice je usmjeren na gene koji reguliraju transport urata. SLC22A12 je genski humani transporter urata 1 (URAT1), koji uz druge poznate nosače, kontrolira reapsorpciju mokraćne kiseline iz bubrežnih tubula. Mutacija tih gena uključujući i povećanu aktivnost URAT 1 povezana je uz primarni giht (37).

Polimorfizam tih gena povezan je sa "smanjenim izlučivanjem" urične kiseline i hiperuricemijom u jednoj njemačkoj studiji (38), a mutacija URAT1 ima zaštitnu ulogu za nastanak gihta prema japanskoj cohort studiji (39).

### Prehrana, alkohol i kvaliteta života

Povijesno se giht veže uz stil života i prehranu "bogatih" te prekomjernu konzumaciju alkohola. Tako se hrana bogata purinima - iznutrice, divljač, konzervirana hra-

na nastanak bolesti. U SAD populaciji mlađoj od 65 godina muškarci imaju 4× veću prevalenciju bolesti nego žene (4:1), ali u dobi >65 godina ta razlika je manja (3:1) (32).

za prezentaciju bolesti. Odlaganje mononatrijevog urata ne ovisi samo o lokalnoj koncentraciji urata, već i o stanju hidratacije, temperaturi, pH, koncentraciji kationa i proteina ekstracelularnog matriksa.

U jednoj cohort studiji u više od 200 asimptomatskih muškaraca, uočen je povećan rizik za giht, ovisno o koncentraciji mokraćne kiseline. Godišnja incidenca gihta bila je 4,9% kod onih koji su u početku ispitivanja imali koncentraciju mokraćne kiseline  $\geq 9$  mg/dl, a kumulativna incidencija bila je 22% nakon 5 godina praćenja. U usporedbi, godišnja incidenca bila je 0,5% u onih koji su inicijalno imali 7-8,9 mg/dl i 0,1% u onih s vrijednostima mokraćne kiseline <7 mg/dl (25,35). Taj rizik za nastanak bolesti ovisno o koncentraciji mokraćne kiseline uočen je u muškaraca i žena (25,29).

Dugotrajna hiperuricemija je važan čimbenik na koji možemo utjecati, jer se pokazala direktna povezanost nivoa serumskih urata i pojave atake gihta. Dugotrajna neliječena hiperuricemija češće dovodi do kroničnog gihta i subkliničkih odlaganja kristala urata, a bez atake gihta. Danas razlikujemo asimptomatsku hiperuricemiju i asimptomatski giht te simptomske giht s akutnom i kroničnim simptomima poliartrikularne zahvaćenosti.

Epidemiološke studije gihta u Novom Zelandu pokazuju značajnu povezanost gena i stila života u nastanku bolesti. U 2010. dvije druge studije dokazale su povezanost C421A SNP i gihta (40). Prva studija provedena na kineskoj etničkoj skupini Han, potvrdila je povezanost između C421A polimorfizma i bolesti. Druga studija je učinjena u Novom Zelandu, gdje je stopa gihta visoka, i ustanovila je povezanost između C421A SNP i gihta u populaciji bijelaca u Novom Zelandu, i populaciji s pacifičkog otoka, ali ne u autohtonom stanovništvu Maora, ističući sub-populacije razlike (40).

Nosač za transport glukoze i fruktoze SLC2A9 (GLUT 9) je drugi nosač urata u proksimalnim renalnim tubulima (41), i polimorfizam tih gena povezan je s razinom mokraćne kiseline (42), i gihtom (43,44). Ta povezanost polimorfizma SLC2A9 i povišenog nivoa mokraćne kiseline potvrđena je u tri velike cohort studije (44,45). Danas je poznato 14 gena i 9 lokusa povezanih s nastankom gihta i hiperuricemije (45).

na, školjke, crveno meso povezuje s nastankom gihta, jer dovode do hiperuricemije (40). Važna je i količina hrane koja se unosi, pa tako rizik za nastanak bolesti raste s

količinom unesene hrane. Unos kave u količini većoj od 6 šalica dnevno ima protektivno djelovanje za nastanak gihta, a konzumacija 2 ili više gazirana, zaslađena pića dnevno, povećavaju rizik za giht (46,47,48).

Konzumacija povrća bogatog purinima nije povezana s rizikom za giht (46). Jednako tako je uočeno da mliječni proizvodi (obrano mlijeko) i mliječne masti smanjuju rizik za giht. Primjena ovih saznanja otvara mogućnost utjecaja na učestalost bolesti i recidiva.

Konzumacija nekih alkoholnih pića povezana je s povećanim rizikom za nastanak gihta. Rizik za javljanje bolesti ovisan je i o dozi alkohola unesenog u prethodna 48 sata i akutne atake (sedam alkoholnih pića u 48 sata značajno povećavaju rizik). Različiti su mehanizmi koji su odgovorni za to kao: smanjenju renalne ekskrecije, porast produkcije urata ili visokog sadržaja purina u unesenom alkoholu (npr. pivo). Umjerena konzumacija vina ne povećava rizik za giht (46,47).

Značajan globalni problem je i pretilost. Prekomjerna tjelesna težina značajno povećava rizik za nastanak gihta,

a smanjenje tjelesne težine potiče i snižavanje nivoa mokraćne kiseline (46). Postoji čvrsta povezanost između povećane tjelesne mase (BMI) i rizika za nastanak gihta (relativni rizik (RR):3,0 za BMI >35 kg/m<sup>2</sup>, a gubitak tjelesne težine smanjuje i razinu mokraćne kiseline. Tjelesna aktivnost smanjuje incidenciju gihta (35,40,48).

Giht značajno smanjuje i kvalitetu života zbog nastanka kroničnog granulomatoznog sinovitisa i zglobnih erozija koje dovode do destruktivnih promjena te mogu smanjiti funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života (48). Kvaliteta života je značajno smanjena čak i kod onih koji imaju relativno blagu bolest i rijetke tofe, zbog prisutnog muskuloskeletnog komorbiditeta (48). Iako promjena stila života izolirano ne može smanjiti visinu serumskog urata, modifikacija stila života i prehrane pozitivno djeluje na javljanje bolesti i nastanak metaboličkog sindroma.

Visoka razina urične kiseline, kronična bubrežna bolest, hipertenzija i kardiovaskularna bolest povećavaju rizik smrtnosti, iako podaci iz literature nisu konzistentni (49,50).

### **Komorbiditet i nastanak gihta**

Danas je znanstveno dokazana povezanost hipertenzije s drugim kroničnim entitetima.

Giht/hiperuricemija je neovisan rizični čimbenik za nastanak kardiovaskularne bolesti, hipertenzije i kronične bubrežne bolesti, i stoga važan i kod asimptomatskog gihta (50). Taloženje kristala urata i mikrotofa u intersticiju i/ili unutra tubula bubrega dovode do oštećenja bubrega. To su dokazala i ispitivanja na životinjama (49).

Osim kronične bolesti bubrega i koronarne bolesti, povišen tlak, dijabetes tip 2 i dislipidemija, te metabolički sindrom su češći uz hiperuricemiju (51,52).

Prema podacima NHANES studije 2007.-2008. u SAD, analizom prevalencije komorbiditeta i gihta/hiperuricemije, našla se kronična bubrežna bolest drugog

stadija u onih s hiperuricemijom u 61,4%, njih 54,4% bilo je pretilo, 49,7% imalo je hipertenziju, 14,8% imalo je kroničnu bubrežnu bolest stadij 3. Kod 13,5% nađen je dijabetes, 12,3% imalo je nefrolitijazu, 5,7% doživjelo je moždani udar, 5,1% imalo je infarkt miokarda, a u 5,1% nađeno je zatajenje srca (52,53).

I druge studije (NHANES III) potvrđuju da je giht povezan s metaboličkim sindromom u 63% slučajeva (52), a 23-50% onih s gihtom ima i hipertenziju. Prevalencija metaboličkog sindroma u onih s gihtom bila je viša (60%) nego u onih bez gihta (25%). Hipertenzija povećava incidenciju gihta u usporedbi s onima bez hipertenzije (50,54).

Okolo 50% populacije s gihtom ima barem jednu od nabrojanih kroničnih bolesti (10,54).

### **Lijekovi**

Poznato je da određeni lijekovi mogu dovesti do hipertenzije kao npr. diuretici, niske doze aspirina i salicilata, ciklosporin, levodopa, lijekovi za liječenje tuberkuloze.

Neki lijekovi povećavaju rizik za hiperuricemiju npr. diuretici koji povećavaju reapsorpciju mokraćne kiseline u bubrežima, dok drugi smanjuju razinu mokraćne kiseline, kao urikozurici npr. benzbromaron, i vitamin C (55). Metaanalizom je potvrđeno da suplementacija vitaminom C značajno smanjuje serumsku razinu urata.

Aspirin ima bimodalni učinak na razinu urata; niske doze inhibiraju izlučivanje mokraćne kiseline i pove-

ćavaju razinu urata, dok visoke doze (>3000 mg/dnevno) djeluju kao urikozurik (56,57).

Ciklosporin je neovisan čimbenik za nastajanje gihta u onih s transplantiranim organima. U tih bolesnika je prezentacija gihta teška a tofi češći (58,59).

Poznati su i neki drugi lijekovi čija se primjena povezuje uz nastanak gihta. To su uz diuretike, ciklosporin, male doze salicilata, i etambutol, pirazinamid, omeprazol te kronična upotreba laksativa (59,60). Liječnik mora biti oprezan kod propisivanja tih lijekova u onih s gihtom.

### **Zaključak**

Giht je relativno rijedak upalni artritis čija incidencija i prevalencija raste zadnjih desetljeća. Taj porast

povezan je sa starenjem stanovništva, komorbiditetom, promjenama životnih i prehrambenih navika, pretilošću,



te okolišnim čimbenicima. Dobro poznavanje rizičnih čimbenika, rano prepoznavanje i monitoriranje hiperu-

ricemije, komorbiditeta i same bolesti su integrirani dio strategije prevencije i liječenja.

## Literatura

1. Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2400-2414. doi:10.1002/art.20438.
2. Teng GG, Nair R, Saag KG. Pathophysiology clinical presentation and treatment of gout. *Drugs* 2006;66:1547-1563.
3. Richette P, Bardin T. "Gout". *Lancet* 2010;375(9711):318-28. doi:10.1016/S0140-6736(09)60883-7. PMID 19692116.
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006 Oct;65(10):1312-24.
5. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006 Oct;65(10):1301-11.
6. Pelaez-Ballestas I, Hernandez Cuevas C, Burgos-Vargas R, Hernandez Roque L, Teran L, Espinoza J. et al. Diagnosis of chronic gout: evaluating the american college of rheumatology proposal, European league against rheumatism recommendations, and clinical judgment. *J Rheumatol* 2010;37(8):1743-8.
7. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher Jr HR, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005 Feb;64(2):267-72.
8. Lawrence, R. C. et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
9. Currie W. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain. *Ann Rheum Dis* 1979;38:101-106.
10. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M. et al. Gout in the UK and Germany; prevalence, comorbidities and managements in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-66.
11. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive-based survey in 2002-2003. *Clin Exp Rheumatology* 2006;24:499-507.
12. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, Prevalence MAP. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exper Rheumatology* 2005 Nov-Dec;23(6):819-28.
13. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C. et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009; a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012, lipanj. <http://ncbi.nih.gov/pubmed/22736095>.
14. Adebajo AO, Birrell F, Hazleman BL. The pattern of rheumatic disorders seen amongst patients attending urban and rural clinics in west Africa. *Clinical Rheumatology* 1992 Dec;11(4):512-5.
15. Lutalo SK. Chronic inflammatory rheumatic diseases in black Zimbabweans. *Ann Rheum Dis* 1985 Feb;44(2):121-5.
16. Mijiyawa M, Oniankitan O. Risk factors for gout in Togolese patients. *Joint Bone Spine Revue du Rhumatisme* 2000;67(5):441-5.
17. Chang SJ, Ko YC, Wang TN, Chang FT, Cinkotai FF, Chen CJ. High prevalence of gout and related risk factors in Taiwan's Aborigines. *J Rheumatol* 1997;24:1364-1369. [PubMed]
18. Miao Z, Li C, Chen Y, Zhao S, Wang Y, Wang Z, Chen X, Xu F, Wang F, Sun R, Hu J, Song W, Yan S, Wang C. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricaemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol* 2008;35:1859-1864. [PubMed]
19. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8(suppl 1):S2.
20. Nan H, Qiao Q, Dong Y, Gao W, Tang B, Qian R, Tuomilehto J. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. *J Rheumatol* 2006;33:1346-1350. [PubMed]
21. Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson MC. Gout is on the increase in New Zealand. *Ann Rheum Dis* 1997;56:22-26.
22. Lennane GAQ, Rose BS, Isdale IC. Gout in the Maori. *Ann Rheum Dis* 1960;19:120-125. doi:10.1136/ard.19.2.120.
23. Doherty M. New insights into The epidemiology of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(suppl2):ii2ii8, doi:10.1093/rheumatology/kep086.
24. Zampogna G, Andracco R, Parodi M, Cimmino MA. Clinical features of gout in a cohort of Italian patients. *Reumatismo* 2009;61(1):41-7.
25. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000;27(4):1045-50.

26. Brauer GW, Prior I. A prospective study of gout in New Zealand Maoris. *Ann Rheum Dis* 1978;37(5):466-72.
27. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:443-449. doi:10.1038/ncprheum0556.
28. De Vera M, Rahman MM, Rankin J, Kopeck J, Gao X, Choi H. Gout and the rise of Parkinson's disease; a cohort study. *Arth Rheum Arthritis Care & Research* 2008;59(11):1549-54.
29. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:1069-1076. doi: 10.1002/art.27338. [PubMed] [Cross Ref]
30. Yu Kh, Luo SF. Younger age of onset of gout in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42 (1):166-70.
31. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, McDuffie FC, Medsger jr TA, Felts WR. et al. Estimates of the prevalence of selected arthritis and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989;16(4):427-41.
32. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10-years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31(8):1582-7.
33. Choi HK, Mount DB, Reeginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143:499-516.
34. de Miguel E, Puig JG, Castillo C. et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricemia; a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis* 2012;158.
35. Champion EW, Glynn RJ, Delabry Lo. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* 1987;82:421-426.
36. Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL. et al. Genetic control of the renal clearance of urate; a study of twins. *Ann Rheum Dis* 1992;51:375-377.
37. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120:1791-1799. doi: 10.1172/JCI42344. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref.]
38. Graessler J, Graessler A, Unger S. et al. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in German Causiann population. *Arthritis Rheum* 2006;54:292-300.
39. Taniguchi A, Ureno W, Yamanaka M. et al. A common in an organic anion transporter gene SLC22A12 is a suppressing factor for the development of gout. *Arthritis Rheum* 2005;52:2576-2577.
40. Phipps-Green AJ, Hollis-Moffatt JE, Dalbeth N, Merriman ME, Topless R, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB, Stamp LK, Merriman TR. A strong role for the ABCG2 gene in susceptibility to gout in New Zealand Pacific Island and Caucasian, but not Maori, case and control sample sets. *Hum Mol Genet*
41. van der Harst P, Bakker SJ, de Boer RA, Wolfenbittel BH, Johnson T, Caulfield MJ, Navis G. Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Genet* 2010;19:387-395. doi: 10.1093/hmg/ddp489. [PubMed] [Cross Ref]
42. Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Perola M, Mangino M, Albrecht E, Wallace C, Farrall M, Johansson A, Nyholt DR, Aulchenko Y, Beckmann JS, Bergmann S, Bochud M, Brown M, Campbell H. EUROSPAN Consortium; Connell J, Dominiczak A, Homuth G, Lamina C, McCarthy MI. ENGAGE Consortium. Meitinger T, Mooser V, Munroe P, Nauck M, Peden J. et al. Metaanalysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 2009;5:e1000504. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504. [PMC free article] [PubMed]
43. Morcillo S, Rojo-Martinez G, Martin-Nunez G, Gómez-Zumaquero JM, García-Fuentes E, de Adana MR. Trp64Arg polymorphism of the ADRB3 gene predicts hyperuricemia risk in a population from southern Spain. *J Rheumatol* 2010;37:417-421. doi: 10.3899/jrheum.090637. [PubMed] [Cross Ref]
44. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1232-1234. doi: 10.1136/ard.2008.106856. [PubMed] [Cross Ref]
45. Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Joint Bone Spine* 2010. in press. [PubMed]
46. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich food, dairy and protein intake and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-1103.
47. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363:1277-1281.
48. Choi HK "A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout". *Curr Opin Rheumatol* 2010;22 (2): 165-72. doi:10.1097/BOR.0b013e328335ef38. PMID 20035225.
49. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on prognosis of renal disease. *Semin Nephrol* 2005;25:43-9.
50. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:237-242.
51. Rott KT, Agudelo CA. Gout. *JAMA* 2003;289:2857-2860.
52. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:109-115.

53. Zhu Y, Pandaya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population. *Arthritis Rheum* 2011;doi:10.1002/art.30520 <http://doi.wiley.com/10.1002/art.30520>.
54. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan K. Obesity, weight change hypertension, diuretic use and risk of gout in men:the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005;165:742-748.
55. Juraschek SP, Miller ER, 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid:a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Care Res* 2011;63:1295-1306.
56. Caspi D, Lubart E, Graff E. et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:103-108.
57. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks; the online case-crossover gout study. *J Rheumatol* 2006;33:134-135.
58. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V. et al. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation* 2005;80:1383-91.
59. Mazzali M. Uric acid and transplantation. *Sem Nephrol* 2005;25:50-5.
60. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention; a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:192-202,1531-6963.

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

## PATOFIZIOLOGIJA URIČNOG ARTRITISA

### PATHOPHYSIOLOGY OF GOUT

Jasminka Milas-Ahić ♦ Višnja Prus ♦ Roberta Višević

#### Sažetak

Hiperuricemija je jedan od češćih metaboličkih poremećaja u općoj populaciji, a uglavnom je posljedica više čimbenika kao što su prehrana s visokim udjelom purina, konzumacija alkohola, primjena diuretske terapije i smanjenog bubrežnog klirensa. Kada se prekorače lokalne granice topljivosti mokraćne kiseline, dolazi do odlaganja kristala mononatrijeva urata u zglobovima, bubre-

zima i mekim tkivima uzrokujući kliničke manifestacije, kao što je urični artritis, odlaganje u mekim tkivima (npr. tofi), razvoj bubrežnih kamenaca te uratna nefropatija. U patogenezi hiperuricemije i uričnog artritisa ulogu imaju genetski polimorfizmi transportera za urate u bubrežima te aktivacija imunološkog sustava i stvaranje citokina što će biti detaljnije razjašnjeno u ovom radu.

#### Ključne riječi

patofiziologija, urični artritis, hiperuricemija

#### Summary

Hyperuricemia is rather often metabolic disorder in general population. It is multifactorial disorder influenced by purine rich diet, alcohol consumption, diuretics use and renal deterioration. In the presence of local urate superasturation and lower solubility, monosodium crystals are deposited in joints, kidneys and soft tissue leading to clinical manifestations, such as gout,

tophaceous deposits, nephrolithiasis and uric nephropathy. Major advances in understanding the pathogenesis of hyperuricemia and gout have been made recently, including genetic studies of urate transporters in kidneys as well as innate immune inflammatory responses and cytokine production which will be discussed thoroughly in this paper.

#### Keywords

patophysiology, gout, hyperuricemia

#### Uvod

Mokraćna kiselina se normalno nalazi u serumu zdravih osoba, a kada je serumska razina mokraćne kiseline iznad 420  $\mu\text{mol/l}$  u muškaraca i iznad 360  $\mu\text{mol/l}$  u žena, govorimo o hiperuricemiji. Povišena serumska razina mokraćne kiseline, odnosno hiperuricemija, ovisno o njezinoj razini i trajanju, može dovesti do kliničkih manifestacija te do odlaganja kristala urata u zglobove i druga tkiva, ponavljajućih napada akut-

nog artritisa i stvaranja uratnih kamenaca u mokraćnom sustavu.

Nizak pH urina (ispod 5,5) smatra se najvažnijim čimbenikom u stvaranju uratnih kamenaca potičući precipitaciju urične kiseline (1-2), odnosno dolazi do nastanka kristala natrijevog urata koji se potom talože u zglobovima, bubrežima i mekim tkivima, a manifestiraju se artritismom, nefrolitijazom i tofima.

#### Patofiziologija hiperuricemije i uričnog artritisa

Urična kiselina nastaje kao krajnji proizvod metabolizma purina djelovanjem enzima ksantin oksidaze. Endogenom proizvodnjom svakodnevno nastane oko 300-400 mg urata, a izlučivanje znatno ovisi o dnevnom unosu purina. Koncentracija urične kiseline je 10 puta veća u ljudi nego u ostalih sisavaca kod kojih se urična kiselina putem enzima urikaze metabolizira u vodotopljive

alantoin i alantoinisku kiselinu, dok je kod ljudi ovaj enzim zbog genetskih mutacija disfunkcionalan (3-4). Oko 70% urične kiseline se izluči putem bubrega dok se ostatak eliminira putem žuči, kože, kose i noktiju (5). Skoro 99% urične kiseline u bubregu se reapsorbira u S1 segmentu proksimalnog tubula putem uratnog transportera URAT 1 koji je kodiran genom SLC22A12 (6).



Hiperuricemija kao ključan čimbenik u nastanku uričnog artritisa može biti posljedica povećane proizvodnje urata ili smanjenog bubrežnog izlučivanja urata. Povećano stvaranje urata može biti posljedica primarnog, genskog poremećaja enzima ključnih u metabolizmu purina ili sekundarnog poremećaja u sklopu mijeloproliferativnih bolesti, psorijaze i drugih stanja s povećanim raspadanjem stanica.

Uzrok smanjenog izlučivanja urata putem bubrega također može biti primarni genski poremećaj ili sekundarni zbog bubrežnog oštećenja, djelovanja nekih lijekova ili drugih poremećaja (tablica).

Tablica. Uzroci hiperuricemije  
Table. Causes of hyperuricemia

Povećano stvaranje urata	Smanjena ekskrecija urata
<b>Primarna hiperuricemija</b>	
Deficijencija hipoksantinguanin-fosforibozil-transferaze	Polimorfizam gena SLC2A9 i URAT-1
Poremećaj fosforibozipirofosfat sintetaze	
Bolesti nakupljanja glikogena	
<b>Sekundarna hiperuricemija</b>	
Povećan dijetalni unos purina	Bubrežno oštećenje
Hematološke bolesti	Hipertenzija
Lijekovi: citotoksični lijekovi, vitamin B12	Lijekovi: male doze acetilsalicilne kiseline, diuretici, ciklosporin
Alkohol	Alkohol
Psorijaza	Hipotireoidizam
	Olovna nefropatija

Posljednjih godina postignut je značajan napredak u razumijevanju molekularne i složene genetske osnove hiperuricemije i gihta. Dokazana je genetska varijacija unutar transporter gena, SLC2A9, kojom se autori objasnili 1,7-5,3% razlike u koncentraciji mokraćne kiseline u serumu te je povezali s razinom ekskrecije mokraćne kiseline i nastankom gihta (7). SLC2A9 gen kodira transporter za glukozu i fruktozu (također poznat kao GLUT9), a koji je ujedno i uratni transporter. Dvije izoforme ovog transportera postoje na bubrežnim stanicama proksimalnih tubula. Prisutnost glukoze ili fruktoze potiče transport urata preko ovog receptora, koji olakšava reapsorpciju urata u proksimalnim tubulima (8). Osim SLC2A9 gena, dokazani su i drugi potencijalni regulatori serumske razine urata. To su geni koji kodiraju uratne transportere na apikalnoj membrani proksimalnih bubrežnih tubula a neki od njih su ABCG2, SLC17A1, SLC22A12 (9-10). Uzrok hipouricemične hiperurikozurije su mutacije u uratnom transporteru URAT 1 (SLC22A12) što pogoduje nastanku uratne ne-

frolitijaze (5). Neki lijekovi, npr salicilati, koče tubularnu sekreciju urata te na taj način potiču nastanak hiperuricemije, dok je u slučaju primjene nekih diuretika hiperuricemija posljedica povećane tubularne reapsorpcije.

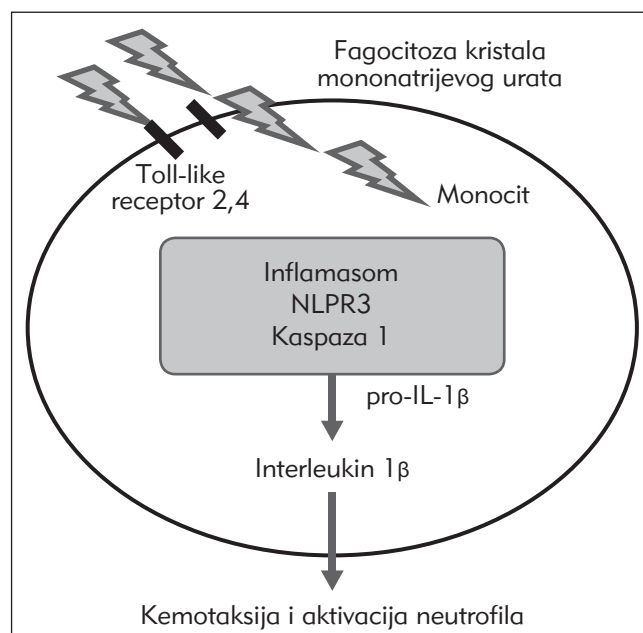
Topljivost urata se smanjuje snižavanjem temperature, potičući nukleaciju kristala mononatrijevog urata (11). Jedna od kliničkih značajki gihta je akutni početak potaknut traumom kao što je udarac u nožni prst ili nakon tjelesne aktivnosti. *In vitro* istraživanja pokazala su da nukleaciju uratnih kristala potiče mehaničko miješanje otopina prezasićenih natrijevim uratom, zakiseljavanje te dodavanje kalcijevih iona. Sniženi pH ima izravni utjecaj na kristalizaciju, ali i povećanje aktivnosti kalcijevih iona (12). Hrskavične lezije se nalaze na mjestima većeg biomehaničkog stresa čime se objašnjava veza između lezija hrskavice i anatomske lokalizacije taloženja kristala mononatrijevog urata (13). Dakle, lokalna temperatura, manje fizičke traume i biomehanički stres mogu biti predisponirajući čimbenici odnosno idealni uvjeti za formiranje i taloženje kristala urata u predisponiranih hiperuricemičnih bolesnika što se klinički manifestira kao giht (14).

Prema novijim istraživanjima, urična kiselina se smatra aktivatorom imunološkog sustava, tako što kao endogeni signal iz oštećenih stanica potiče sazrijevanje dendritičkih stanica i T limfocita (15).

U akutnom gihtu, kristali mononatrijevog urata oslobođeni iz tkivnih depozita potiču upalnu kaskadu koja uključuje aktivaciju komplementa i otpuštanje više proupalnih citokina što kulminira akutnom, ali samooograničavajućom neutrofilnom upalom (16-18).

Slika. Aktivacija kriopirin (NLRP3) inflammasoma kristalima mononatrijevog urata pokreće stvaranje interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )

Figure. Activation of the cryopyrin (NLRP3) inflammasome by monosodium urate crystals triggers the production of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )



Na staničnoj razini, temeljni mehanizam koji promiče uratima kristala inducirano upalu je pokretanje prirodanog imunog odgovora putem plazmatskih membranskih receptora, uključujući i Toll-like receptore (TLR) 2 i 4, na mononuklearnim fagocitima (17). Posljedična fagocitoza i događaji koji uključuju destabilizaciju fagolizosoma potaknuti su membranoličkim svojstvima kristala, uz otpuštanje proteaza, stvaranje reaktivnih kisikovih radikala i smanjenje unutarstaničnog kalija. Nadalje, kristali natrijevog urata potiču aktivaciju NLRP3 inflammasoma, poznatog i kao kriopirin. Inflammasom je citoplazmatski senzorni sustav koji je odgovoran za prepoznavanje upalotvornih noksi kao što su kristali urata, a sastoji se od kontaktnih molekula (kao što je NLRP3 bjelančevina), adaptorskih molekula i prokaspaze 1 (inaktivni oblik). Nakon unutarstaničnog prodora kristala urata i aktivacije inflammasoma dolazi do proteolitičkog cijepanja i aktivacije kaspaze 1, a posljedično nastupa proteolitičko cijepanje i sazrijevanje prointerleukina-1 $\beta$  i izlučivanje zrelih interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (12,18-19) (slika 1). Dodatno se stvaraju i oslobađaju i drugi kristalima inducirani proupalni citokini kao što su TNF, IL-6, CXC-kemokin ligand (CXCL) 1 i CXCL8 (16). Oslobađanje IL-1 $\beta$  potiče migraciju i ulazak neutrofila u sinovijsku tekućinu, koji zatim otpuštaju razne proteaze i leukotrien B4 što dalje doprinosi progresiji upalnog odgovora. Od iznimne je važnosti i spoznaja da je veliki broj stanica koje ekspimiraju IL-1 $\beta$  prisutno u samim tofima (20). Ovaj upalni proces brzo nastupa i doseže svoj vrhunac za 1-2 dana, nakon čega slijedi postupno smirivanje, u čemu se smatra da ulogu ima stvaranje protupalnih citokina kao što je TGF- $\beta$  (21).

### Zaključak

Genetska istraživanja, kao i prepoznavanje drugih imunoloških mehanizama važnih u patogenezi hiperuricemije i razvoja uričnog artritisa doprinose boljem

Važno je istaknuti da je TNF snažan aktivator IL-1 $\beta$  koji je i sam važan posrednik u patogenezi koštane destrukcije u upalnom artritisu. IL-1 $\beta$  je važan čimbenik u pretkliničkim modelima upalno-inducirane erozije kosti i ključna je molekula u TNF i RANKL-potaknutoj aktivaciji osteoklasta (22-23). Tofima obložena erodirana kost je temelj nastanka koštanih erozija u uričnom artritisu. Osteoklasti i RANK-RANKL signalni put su važni u posredovanju razvoja koštanih erozija u uričnom artritisu.

Posljednjih desetak godina sve se više istražuje povezanost kardiovaskularnih bolesti i hiperuricemije, odnosno gihta. Brojne kliničke studije su pokazale da su serumski urati neovisan rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti osobito u bolesnika s perzistentnom hiperuricemijom (24-25). Još uvijek nije jasan patogenetski mehanizam, a jedna od teorija je povezanost arterijske hipertenzije i hiperuricemije. Na životinjskim modelima je dokazano da hiperuricemija dovodi do mikrovaskularne i tubulointersticijske bolesti bubrega, aktivacijom renin-angiotenzin sustava i povećanjem krvnog tlaka (26). Drugo objašnjenje za povezanost kardiovaskularnih bolesti i hiperuricemije je štetno djelovanje serumskih urata ili cirkulirajućih medijatora upale na funkciju endotela. *In vivo* studije su pokazale da mokraćna kiselina može izazvati disfunkciju endotela antiproliferativnim učinkom i oštećenjem proizvodnje dušičnog oksida (NO). Čini se da se mokraćna kiselina ponaša kao prooksidant u vaskularnim stanicama, povećavajući oksidaciju lipida, ometanjem endotel-ovisne vazodilatacije, a tim potencijalno dovodi do povećanja kardiovaskularnog rizika (27-29).

razumijevanju ovih poremećaja, a time se otvara potraga za novim terapijskim "ciljnim molekulama" i novim mogućnostima liječenja u budućnosti.

### Literatura

1. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003 Jul;115(1):26-32.
2. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001 Aug;60(2):757-61.
3. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002 May;19(5):640-53.
4. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 Dec;86(23):9412-6.
5. Anzai N, Enomoto A, Endou H. Renal urate handling: clinical relevance of recent advances. *Curr Rheumatol Rep* 2005 Jun;7(3):227-34.
6. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH. i sur. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002 May 23;417(6887):447-52.
7. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN. i sur. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008 Apr;40(4):437-42.
8. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M. i sur. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008 Oct 7;5(10):e197.
9. Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol* 2007 Mar;19(2):151-7.

10. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010 Jun;120(6):1791-9.
11. Petrilli V, Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007 Dec;74(6):571-6.
12. Terkeltaub AR. *Gout and other crystal arthropathies* [E-book]. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2012.
13. Pascual E, Ordonez S. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation. *Ann Rheum Dis* 1998 Apr;57(4):255.
14. Roddy E. Revisiting the pathogenesis of podagra: why does gout target the foot? *J Foot Ankle Res* 2011;4(1):13.
15. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003 Oct 2;425(6957):516-21.
16. Cronstein BN, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8 Suppl 1:S3.
17. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005 Sep;52(9):2936-46.
18. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006 Mar 9;440(7081):237-41.
19. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010 Jan;233(1):218-32.
20. Dalbeth N, So A. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010 Oct;69(10):1738-43.
21. Yagnik DR, Evans BJ, Florey O, Mason JC, Landis RC, Haskard DO. Macrophage release of transforming growth factor beta1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2004 Jul;50(7):2273-80.
22. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005 Feb;115(2):282-90.
23. Zwerina J, Redlich K, Polzer K, Joosten L, Kronke G, Distler J. i sur. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 Jul 10;104(28):11742-7.
24. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008 May 26;168(10):1104-10.
25. Krishnan E. Gout and coronary artery disease: epidemiologic clues. *Curr Rheumatol Rep* 2008 Jul;10(3):249-55.
26. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, i sur. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Dec;13(12):2888-97.
27. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008 Feb;26(2):269-75.
28. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, i sur. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol* 2005 Dec 1;96(11):1576-8.
29. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003 Mar;44(3):512-21.

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju  
Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

## KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA URIČNOG ARTRITISA CLINICAL FEATURES AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF URIC ARTHRITIS

Tonko Vlak

### Sažetak

Urični artritis (giht ili ulози) je reumatska metabolička bolest, koja je stara koliko i ljudski rod, karakterističnih epidemioloških podataka, koji se međusobno razlikuju s obzirom na podneblje, socio-ekonomske uvjete života i životne navike pojedine popu-

lacije. Ma koliko različiti bili ti podaci, klinička slika i laboratorijski parametri, koji je prate, uvijek su vrlo slični i specifični, tako da je njihovo poznavanje i nadopunjavanje, ključni kriterij i za postavljenje dijagnoze bolesti.

### Ključne riječi

urični artritis, klinička slika, laboratorijska dijagnostika

### Summary

Uric arthritis (gout) is a metabolic rheumatic diseases, which is as old as human race, with the characteristic epidemiological data, which differ with respect to climate, socio-economic life conditions and each pop-

ulation habits. Regardless the difference, clinical and laboratory parameters are always very similar and specific, so that their cognition and understanding, are the key criterion for the diagnosis of the disease.

### Keywords

gout, clinical and laboratory diagnostics

### Uvod

Socio-ekonomski značaj uričnog artritisa (UA) i epidemiološki podaci, koji su obrazloženi i navedeni u prethodnim tekstovima, govore o važnosti ove česte, kristalima uzrokovane, artropatije. Metaboličke bolesti rijetko se manifestiraju samostalno. Češće ih vidamo udružene i međusobno ovisne, pa tako i ovu bolest, koju karakterizira poremećaj u metabolizmu mokraćne kiseline, koja je produkt razgradnje nukleoproteina (purina i pirimidina). Ova bolest je često udružena s hipertenzijom (pa je nekada uvjetovana i terapijskim odabirom antihipertenziva - diuretika prije svega), šećernom bolešću, pretilošću, hiperlipidemijom te ostalim kroničnim bolestima, koje nisu uvijek vezane samo uz metaboličke poremećaje (npr. bolesti srca ili bubrega) (1). Učestaloj pojavnosti UA doprinose i prekomjerni unos crvenog mesa i različitih mesnih prerađevina, danas najčešće vezanih uz tzv. brzu hranu (fast food), što je postao stil života mladih ljudi, tako da to dodatno pogoduje činjenici kako UA više nije bolest koja se manifestira samo u starijih osoba (1,2).

Upravo povećana učestalost pojavljivanja tzv. metaboličkog sindroma u sveukupnoj populaciji, kao i porast korištenja diuretika u liječenju hipertenzije te

neizbježnog tzv. "preventivnog korištenja acetilsalicilne kiseline" u današnjoj medicinskoj praksi (a u raznim "indikacijama") s jedne strane te izrazito naglašeni pritisak medija u reklamiranju piva kao prehranbenog proizvoda - potencijalni su razlozi za ekspanziju bolesti, o kojoj ćemo govoriti u ovom članku (2,3). Sezonskom pojavljivanju tegoba ljeti doprinosi konzumacija plave ribe i pijenje crnog vina te piva, a u zimskim periodima svinjokolja i konzumacija mesnih prerađevina.

Zbog svega navedenog, važno je dobro poznavati sve kliničke manifestacije i dijagnostičke metode, koje će nam uz dobru anamnezu pomoći u dijagnosticiranju i diferencijalnoj dijagnostici UA, ali i prepoznavanju mogućih komplikacija, poglavito onih vezanih uz bolesti bubrega. Ono što je možda pri tome najvažnije, to je činjenica da o ovoj bolesti puno znamo, a imamo i vrlo efikasne instrumente prevencije i mogućnosti liječenja. To bi nam dalo za pravo da razmišljamo o eradikaciji ove bolesti i rijetkom pojavljivanju ovih bolesnika u našim reumatološkim ambulancama. Pa ipak, bolest je sve češća, onesposobljenost njome uzrokovana sve naglašenija, a rizik komplikacija sve je veći.



UA se najčešće manifestira kao monoartritis korijenskog zgloba palca jednog od stopala (tzv. "podagra"). Klinički, zahvaćeni prvi metatarzofalangealni (MTP) zglob palca jednog od stopala karakteriziran je: otokom, crvenilom, boli, toplinom i značajnim ispadom funkcije, što su tipični znakovi upalne promjene zgloba (tumor, rubor, dolor, calor, functio laesa), koju smo još kao studenti učili i zapamtili iz udžbenika patologije. Ono što karakterizira kliničku sliku u slučaju tipične podagre, ne javlja se uvijek i jednako često kod afekcije nekih ostalih zglobova, koji su rjeđe zahvaćeni, a ovisno o spolu, i različito distribuiranih zglobnih promjena (1,2,3). Zato postoje različito učestale manifestacije na malim zglobovima stopala, nožnom zglobu, koljenu, laktu, ručnom zglobu i malim zglobovima šaka. Prvu ataku UA najčešće karakterizira monoartikularni oblik podagre, dok se oligoartikularni oblik bolesti češće javlja kod starijih bolesnika s dugotrajnijom hiperuricemijom, dok je za spolnu distribuciju bolesti karakteristično da žene prije menopauze značajno rjeđe obolijevaju nego njihovi vršnjaci, zbog zaštitne uloge estrogena.

Ataka UA karakterizirana je neizdrživim bolom, kojeg bolesnici najčešće opisuju kao najgorim bolnim iskustvom do tada u svom životu (osim kao su već imali sličnih uričnih iskustava). Najčešće se manifestira u ranim jutarnjim satima, tako da upravo jaka bol budi bolesnike, koji i težinu plahte oslonjene na upaljeni zglob palca osjećaju kao toliko jak bolni podražaj, da je zahvaćeno stopalo najčešće nepokriveno, crveno, natečeno i hipertemno.

Zanimljiva su promišljanja zbog čega se u rizičnih bolesnika najčešće promjene i bolovi manifestiraju na zglobovima donjih ekstremiteta. Tako se u literaturi navodi da su nešto niža tjelesna temperatura i slabija prokrvljenost distalnih okrajina odgovorne za redukciju solubilnosti mononatrijevog urata, a predilekcijsko mjesto na MTP zglobu palca stopala je vezano uz povišenu prevalenciju degenerativnih i strukturnih promjena na tom zglobu, u odnosu na ostale male zglobove stopala, tako da to stimulira deponiranje specifičnih kristala upravo u taj zglob (2). Isto tako, kao uzrok manifestacije bolesti tj. okidač nastanka bolnog monoartritisa, navodi se trauma zgloba, stalni pritisak na MTP zglob palca u neudobnoj obući (dakle, stalne mikrotraume), pa i dehidracija i acidoza ili nagli gubitak tjelesne mase (2,3).

### **Hiperuricemija, bez znakova artritisa**

Kao što je naprijed rečeno, povišena razina urata u serumu, tzv. hiperuricemija, sama po sebi ne znači i bolest. To je slučaj i u periodima kada nema nikakvih kliničkih manifestacija, kao i kod ostalih metaboličkih bolesti, pa se bolesnici ni ne osjećaju bolesnima. Često bolesnici u tom periodu imaju značajnu hiperuricemiju, koja traje godinama prije prve akutne atake (4). Na-

Bolnost, koja se pri tome manifestira, u tolikoj mjeri i tolikom brzinom onesposobljava bolesnika za svakodnevne aktivnosti, pa oni najčešće ostaju u krevetu, zauzimajući antalgijski položaj, odbijajući da crveni, topli i natečeni zglob bude u bilo kakvom kontaktu s posteljinom. Ono što u tim trenucima svi, pa i laici, pokušavaju napraviti jest - postaviti hladni oblog na upaljeni zglob. Takvi bolesnici to rezolutno odbijaju, upravo zbog izrazite boli pri kontaktu zgloba s čim bliskim. Tako izražena bolnost kod akutne atake traje do 24 sata, ovisno o brzini djelovanja i izboru medikamentne terapije, ali i kada ona popusti, bolnost nije zanemariva. Pri tome, funkcijski ispad zaostaje i to je ono što dugotrajnije onesposobljuje bolesnika. Radiološka analiza promjena na zahvaćenom zglobu ili zglobovima, dati će nam pravi odgovor na pitanje o stvarnom strukturnom oštećenju, koje za posljedicu ima i funkcijski ispad (4,5,6). Ono što je pri tome prateća manifestacija bolesti, iako ne mora nužno tako i biti, jest povišena razina mokraćne kiseline u serumu - hiperuricemija (4). Stoga, hiperuricemija nije bolest, jer može postojati i značajna hiperuricemija bez kliničkih manifestacija, ali i niska razina razina koncentracije mokraćne kiseline u serumu, uz značajne kliničke manifestacije. Naime, hiperuricemijom se smatra koncentracija mokraćne kiseline u serumu iznad 360  $\mu\text{mol/l}$  (za žene) ili 420  $\mu\text{mol/l}$  (za muškarce). Prema fizikalno-kemijskoj definiciji promjena, hiperuricemija počinje pri koncentraciji od 416  $\mu\text{mol/l}$ , budući da se ispod te koncentracije mokraćna kiselina oslobađa od mononatrijevog urata (u anglosaksonskoj literaturi se koristi naziv monosodium urate i kratica MSU), a iznad te koncentracije nastaje precipitacija u obliku kristala (4,5). U bolesnika s UA ta granica je još niža, pa najčešće iznosi 360  $\mu\text{mol/l}$  (5). Dugotrajna hiperuricemija dovodi do pohranjivanja velikih količina urata u tijelu, pa kada razina urata u serumu pređe normalne vrijednosti, nastaje kristalizacija u obliku soli MSU, kristali se talože u zglobnim tijelima i dovode do naprijed opisane akutne atake UA, najčešće monoartikularne, a rjeđe i oligoartikularne (4,5). Zbog toga se, kada govorimo o kliničkim manifestacijama i očitovanju bolesti, često spominju četiri klinička stanja, koja su međusobno različita - iako slična, a koja su karakteristična za ovu metabolički uvjetovanu bolest zglobova (5): 1. hiperuricemija, bez znakova artritisa; 2. akutna ataka gihta (uloga); 3. period remisije između dvije kliničke manifestacije; 4. uloji s manifestnim uričnim tofima u kroničnom stadiju.

ime, kod bolesnika s hiperuricemijom, samo njih 30-ak % razvije manifestni artritis. Kod nekih bolesnika se u ovom, mirnom periodu bolesti, razviju neke druge manifestacije ili komplikacije bolesti, a bez ikakvih zglobnih simptoma. One su posljedica deponiranja urata u bubregu - uratni kamenci ili deponiranje u uškama - bjeličasti tofi koji prosijavaju kroz kožu na vršku uške.

## Akutna ataka gihta (uloga)

Kada svi naprijed navedeni faktori rizika budu zastupljeni i kada postoji duža hiperuricemija, ispunjeni su najčešći uvjeti za razvoj akutne atake UA. Manifestnom monoartritisu mogu prethoditi i neki nespecifični opći simptomi, kao što su smanjeni apetit, umor, učestalo mokrenje i sl. Akutna ataka izgleda kao što je naprijed opisano, a najčešće počinje tijekom noći, nakon obilnog večernjeg obroka hrane bogate purinima i uzimanjem većih količina rizičnih napitaka (alkoholna pića, pivo). U ovom stadiju bolesti česte su i izvanzglobne manifesta-

cije, npr. burzitis olekranonske burze, peritendinitis Ahilove tetive, koje nekada mogu biti i prve manifestacije bolesti, a nakon kojih se onda razvije monoartritis (4,5) Akutna faza bolesti traje 24 sata s vrlo intenzivnim bolovima, koji potom popuštaju, ali ne prestaju (nekada i bez specifičnog liječenja, uz obilnu hidraciju bolesnika) pa tegobe i funkcijski ispadi budu nazočni do 14 dana. To je period kada bolesnici najčešće potraže pomoć liječnika, kada je bolest nužno prepoznati i započeti s liječenjem i higijensko dijetetskim režimom života (5).

## Period remisije između dvije kliničke manifestacije

U fazi remisije, između dva napada akutnog mono ili oligoartritisu, bolesnici najčešće nemaju nikakvih tegoba i ne osjećaju se bolesnim, tako da često i zanemare preventivne mjere, čime sami sebe dovedu do novog neugodnog iskustva. Često se ni medicamentna terapija kroz taj period ne uzima regularno, što je problem većine metaboličkih bolesti, za koje je nužno kontinuirano liječenje, pa i u periodima bez ica-

kve simptomatologije. Ustrajnost u korištenju takvih lijekova je vrlo niska, a i suradljivost bolesnika često ne zadovoljava. Ono na što bolesnici moraju paziti u ovom periodu, to je unošenje hrane sa što manje purina, prestanak konzumacije alkoholnih pića i piva, redukcija tjelesne mase te promjena konkomitantne terapije, ako ista dovodi do porasta urata u serumu, o čemu je ranije bilo riječi.

## Ulozi s manifestnim uričnim tofima u kroničnom stadiju

Kronična faza bolesti je karakterizirana značajnim strukturnim oštećenjem, pa i funkcijskim promjenama, pogođenih zglobova uz karakteristične čvoriće, specifične upravo za ovu bolest - tofe (6). Ponekad je potrebno i 10-ak godina trajanja tegoba, hiperuricemije i loših navika da ova faza bolesti postane uočljiva. Karakterizira je promjena strukture zglobnih tijela, sada, na većem broju zglobova, uz graničnu ili stalno nazočnu hiperuricemiju. Za strukturne promjene mekih tkiva i zglobnih ploha odgovorni su kristali urata istaloženi višegodišnjim trajanjem bolesti, kako u zglobnim hrskavicama, tako i u tetivama, burzama ili ligamentima (4,6). Takve nakupine kristala urata u slabije prokrvljenim tkivima formiraju, za bolest specifični, čvorić - tof.

Tofi se mogu vidjeti kako prosijavaju kroz kožu iznad zgloba, tetive ili hrskavice uške. Karakteristične su bjeličaste boje, mekane konzistencije, nespecifične lokalizacije, bezbolni i pomični spram podloge, pa se po mnogočemu razlikuju od reumatoidnih čvorića u reumatoidnom artritisu. Nagomilavanjem veće količine takvih nakupina urata, zbog trofičkih promjena kože iznad tofa i stalnog pritiska na nju, često se vidi i sekrecija bjeličastog sadržaja, poput krede, koja secemira iz takvog specifičnog čvorića. Ono što je karakteristično za ove čvoriće, kao i kod reumatoidnih nodula, oni se mogu javiti i na mjestima udaljenim od zgloba i na nekim drugim organskim sustavima, kao što su srčani mišić, bronh ili bubrezi. Zbog pritiska kojeg uzrokuju na tim nespecifičnim mjestima, često je potrebno i kirurško otklanjanje istih.

Vrlo specifične promjene koje smo upravo pobrojali uz karakterističnu anamnezu, često su puta dovolj-

ni elementi za postavljanje dijagnoze UA, uvažavajući i moguće diferencijalno dijagnostičke mogućnosti (8).

Preklapanje i međusobni odnos kliničke slike i laboratorijskih nalaza, o čemu smo naprijed govorili, prepoznati su kao najznačajniji elementi za dijagnostičke kriterije, pa im se zato i pridaje velika važnost. Njihov značaj, utemeljen na medicini zasnovanoj na dokazima (EBM), se najbolje očituje iz priložene tablice, koja sadrži službene EULAR-ove kriterije za postavljanje dijagnoze bolesti UA (7).

Ipak konačnu dijagnozu, koja će onda determinirati i sve oblike i mogućnosti liječenja UA, postavljamo identifikacijom MSU kristala na svjetlosnom polarizacijskom (iako ih se vidi i na običnom) mikroskopu, analizirajući najčešće aspirat sinovijalne tekućine iz upaljenog zgloba ili materijal iz tofa (3,4,7). Tipični MSU kristali su veliki 10-20 µm izrazito oštih igličastih vrhova i nedvojbeni su dokaz bolesti. Ponekad se kristali, koji izgledaju poput koplja zašiljenog na obje strane, mogu vidjeti i u sinovijalnoj tekućini nezahvaćenih zglobova, a njihova pojava često nije ni upravo proporcionalna pojavi hiperuricemije. Isto tako, odsutnost kristala iz sinovije zahvaćenog zgloba, uz nazočnost svih ostalih elemenata bolesti, ne daje nam za pravo da UA kod takvih bolesnika negiramo. Nalaz povišene razine urata u serumu smo već komentirali, kao i sve moguće varijacije takvih nalaza i kliničke manifestacije. Njih najčešće prati i povišena razina urata u 24-satnom urinu: povišene vrijednosti se nalaze i kod bolesnika na dijeti bez purina (600 mg/24 sata) i kod onih koji dijetu ne provode (800 mg/24 sata), najčešće kod mladih muškaraca s pozitivnom obiteljskom anamnezom ili uratnim bubrežnim kamencima.

Tablica. EULAR-ove preporuke za dijagnozu uričnog artritisa  
Table. EULAR recommendations on the diagnosis of gout

EULAR-ove preporuke za dijagnozu uričnog artritisa

1. Kod akutnog napada, brz nastanak jakih bolova, otekline i osjetljivosti zglobova, koji dosegnu svoj maksimum u roku od samo 6-12 sati, a posebno uz pridruženo crvenilo, te nespecifični znakovi upale koji upućuju na urični artritis.
2. Unatoč tipičnoj kliničkoj prezentaciji uričnog artritisa (kao što je trenutna upala zgloba s hiperuricemijom), klinička dijagnoza sama bez potvrde kristala mokraćne kiseline nije dovoljna za konačnu dijagnozu.
3. Nalaz kristala mokraćne kiseline u sinovijalnoj tekućini ili aspiratu tofa omogućava nam postavljane konačne dijagnoze uričnog artritisa.
4. Preporuča se rutinska pretraga na kristale mokraćne kiseline u uzorcima sinovijalne tekućine kod upalne bolesti zgloba nepoznate etiologije.
5. Nalaz kristala mokraćne kiseline u sinovijalnoj tekućini asimptomatskih zglobova omogućava postavljanje konačne dijagnoze tijekom perioda remisije.
6. Urični i septički artritis mogu istodobno postojati unutar istog zgloba, pa kada postoji sumnja na septički artritis potrebno je napraviti bojenje po Gramu i kulturu sinovijalne tekućine zahvaćenog zgloba, unatoč pozitivnom nalazu kristala mokraćne kiseline.
7. Iako je razina mokraćne kiseline u krvi najvažniji faktor rizika za razvoj uričnog artritisa, sam nalaz mokraćne kiseline u krvi ne potvrđuje niti isključuje dijagnozu uričnog artritisa. Mnogi ljudi s hiperuricemijom ne razvijaju ataku uričnog artritisa, dok nalaz mokraćne kiseline u krvi tijekom akutnih napada može biti i uredan.
8. Određivanje bubrežnog izlučivanja mokraćne kiseline treba provesti kod određenih bolesnika oboljelih od gihta, koji u obiteljskoj anamnezi imaju zabilježen početak napadaja gihta u ranoj dobi, prvi napadaj gihta u dobi mlađoj od 25 godina te imaju bubrežne kamence.
9. Iako su standardne rendgenske snimke korisne za diferencijalnu dijagnozu kronične upale, nisu korisne za potvrdu dijagnoze ranog ili akutnog gihta.
10. Faktore rizika za giht i povezani komorbiditet treba ocjenjivati uključujući značajke metaboličkog sindroma (pretilost, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipertenzija).

Modificirano prema: Zhang et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.

Svi ostali rutinski laboratorijski nalazi (SE, KKS, DKS) mogu biti neupadnih vrijednosti, pa i oni koji nam govore o akutnim upalnim zbivanjima (CRP). Postojanje hiperuricemije traži kontrolu i svih ostalih parametara koji su specifični za pridruženi metabolički

sindrom (glukoza u krvi, masnoće u serumu) (1,8). Budući da je UA aseptični artritis, nema potrebe rutinski provoditi bakteriološku analizu punktata, osim u diferencijalno dijagnostičke svrhe, kada postoji opravdana sumnja za infekciju.

### Zaključak

Urični artritis (giht ili uložni) je reumatska metabolička bolest, koja je stara koliko i ljudski rod, karakterističnih epidemioloških podataka, koji se međusobno razlikuju s obzirom na podneblje, socio-ekonomske uvjete života i životne navike pojedine popu-

lacije. Ma koliko različiti bili ti podaci, klinička slika i laboratorijski parametri, koji je prate, uvijek su vrlo slični i specifični, tako da je njihovo poznavanje i nadopunjavanje, ključni kriterij i za postavljanje dijagnoze bolesti.

### Literatura

1. Pascual E, Sivera F, Tekstra J, Jacobs JWG. Crystal arthropaties and septic arthritis. In: Bijlsma JWJ, ed. *EULAR compendium on rheumatic diseases*. BMJ Publishing group and European League Against Rheumatism. 2009;132-139.
2. Doherty M. New insights into epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009;48:2-8.
3. Crittenden DB, Pillinger MH. The year in gout - 2010-2011. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69(3):257-263.
4. Chilappa CS, Aronow WS, Shapiro D, Sperber K, Patel U, Ash JY. Gout and hyperuricemia. *Compr Ther* 2010;36:313.
5. Urban Tripović V. *O gihtu*. Pula: Hrvatska liga protiv reumatizma Ogranak za istarsku županiju. 2009.
6. Monu JU, Pope TL Jr. Gout: a clinical and radiologic review. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(1):169-184.
7. Zhang W, Doherty M, Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendation for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-1311.
8. Zychowicz ME, Pope RS, Graser E. The current state of care in gout: Addressing the need for better understanding of an ancient disease. *J Am Acad Nurse Pract* 2010;22 (suppl 1):623-636.

<sup>1</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju  
 Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb  
<sup>2</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
 Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
 Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## RADIOLOŠKO OSLIKAVANJE U KRISTALINIČNIM ARTRITISIMA RADIOLOGIC IMAGING OF CRYSTALLINE ARTHRITIDES

Kristina Potočki<sup>1</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>2</sup> ♦ Maja Prutki<sup>1</sup> ♦ Dubravko Bajramović<sup>1</sup>

### Sažetak

Giht je skupina bolesti karakterizirana artritismom, a nastaje zbog promjene u metabolizmu urata te dolazi do odlaganja mononatrijskih kristala urične kiseline u zglobove i meka tkiva. Klinički nalazimo akutni i kro-

nični artritis, nakupine tofa, intersticijsku renalnu bolest i nefrolitijazu kristalima urične kiseline.

Definitivna dijagnoza postavlja se dokazom kristala urične kiseline u zglobu ili tjelesnim tekućinama.

### Ključne riječi

giht, soli urične kiserline, artritis, tofi

### Summary

Gout is a group of diseases characterized by arthritis and is a result of urate metabolism disturbance with the deposition of monosodium urate crystals in the joint and soft tissues. Clinical manifestations include acute

and chronic arthritis, tophaceous deposits, interstitial renal disease and uric acid nephrolithiasis.

The diagnosis is based on the identification of uric acid crystals in joint or body fluids.

### Keywords

gout, uric acid salts, arthritis, tophi

### Giht

Giht je bolest poznata još iz doba Hipokrata, a koju danas, s napretkom znanosti te mogućnosti dijagnostičke laboratorijske i slikovne obrade, mnogo bolje razumijemo. Radiološke promjene kod gihta dobro su poznate, no nove metode prikaza pružile su bolji uvid u početne promjene, što je skratilo put do postavljanja dijagnoze te omogućilo bolji prikaz komplikacija u tijeku bolesnih ataka. Urični artritis je klinička manifestacija metaboličke bolesti kod koje je povišena razina mokraćne kiseline u krvi, najčešće uslijed smanjenog izlučivanja (1). Urati se talože u tkivima s kiselim miljeom, primjerice u hrskavici i gustom vezivnom tkivu i to kao kristali mononatrijeva urata. Familijarna povezanost gihta ili hiperuricemije nađena je u oko 80% bolesnika. Razlikujemo primarni i sekundarni oblik bolesti. Primarni oblik je uzrokovan urođenim defektom u metabolizmu purina ili naslijeđenim defektom renalne tubularne sekrecije urata (2). Sekundarni oblik gihta uzrokovano je stečenom greškom renalne ekskrecije soli urične kiseline ili pak nastaje zbog djelovanja nekih lijekova.

Bolest se javlja u četiri kliničke faze: 1. asimptomatska hiperuricemija, 2. akutna ataka artritisa, 3. giht između ataka simptoma, 4. kronični giht s tofima (3).

Giht je najčešći oblik mikrokristalinične artropatije, javlja se u dobi između 30 i 50 godina i to gotovo pet puta češće u muškaraca nego u žena iste dobne skupine. Primarni giht je bolest muške populacije u 90% slučajeva, a u 5% slučajeva razvije se u žena i to u postmenopauzi. Prevalencija bolesti raste s dobi i oko šezdesete godine života u žena doseže onu u muškaraca (4). Bolest se samo rijetko razvija u bolesnika mlađih od 30 godina i tada se smatra "ranim početkom idiopatskog artritisa" (5,6). Bolesnici s transplantiranim organima, oni pod terapijom ciklosporinom te bolesnici koji boluju od mijeloproliferativne bolesti, policitemije vere ili kronične mijeloične leukemije povećanog su rizika za oboljenje. Sekundarni giht razvija se u gotovo 5-10% tih bolesnika i to uglavnom ženskog spola u šestom desetljeću života. Klinička slika gihta rijetko može pretihoditi mijeloproliferativnoj bolesti (7).



Prve promjene najčešće se javljaju u prvom MTP zglobu, no gotovo svaki zglob može biti zahvaćen (1,2). Tofi nastanu u manje od 10% bolesnika i to najčešće u proljeće. Akutna ataka artritisa obično se javlja nakon povrede ili značajne sportske aktivnosti, a može se javiti i nakon kirurškog zahvata, infekcije, nakon gladovanja ili uzimanja veće količine alkohola (8,9).

### Patofiziologija

Urična kiselina je krajnji produkt razgradnje purina, a hiperuricemija nastaje zbog nekoliko uzroka. Soli urične kiseline uglavnom su mononatrijski urati koji se formiraju kada je povišena razina urične kiseline. Mononatrijski kristali mogu se naći u sinovijalnoj tekućini asimptomatskih bolesnika.

Početak akutne atake uričnog artritisa po svemu je uvjetovan "izlijevanjem" kristala u sinovijalnu tekućinu i adsorbicijom proteina na kristaliničnu površinu. Kristal-protein kompleks aktivira sistem komplementa i olakšava fagocitozu neutrofilima. Fagocitoza kristal-protein kompleksa uzrokuje membranolizu, oslobađaju se lizosomalni enzimi te dolazi do smrti stanice uz oslobađanje proteolitičkih enzima u zglob (10). Aktivacija neutrofila oslobađa kemotaktične faktore koji privlače druge neutrofile i pojačavaju upalni proces (11). Mononuklearna fagocitoza ima ključnu ulogu unutar sinovijalnog dijela zglobova, održavajući balans od asimptomatskog stanja do akutne upale ili obrnuto, ovisno o stanju monocita i makrofaga (12).

Većina bolesnika s gihtom ima povišene urate u serumu. Smatra se da je akutna ataka bolesti direktno povezana s topljivosti urične kiseline u različitim tjelesnim tekućinama i to više nego s njihovom apsolutnom koncentracijom (4). Topljivost se smanjuje u hladnoj vodi i kod nižeg pH pa ta svojstva mogu pružiti objašnjenje za učestalost bolnih ataka gihta u perifernim zglobovima za hladnog vremena i niže tjelesne temperature. Estrogeni štite stanice od membranolize, što djelomično objašnjava nižu prevalenciju gihta u premenopausalnih žena (13). Tiazidni diuretici, alkohol, mala doza salicilata i ciklosporini, hipertenzija i dijabetes smanjuju renalnu ekskreciju urične kiseline i pospješuju nastajanje gihta (14,15). Povišena razina urične kiseline može se naći i godinama prije početka simptoma gihta.

### Artritis

Artritis se obično javlja kao akutna upala zglobova, najčešće perifernih zglobova donjih ekstremiteta i to intermitentno. U uznapredovaloj bolesti zahvaćeno je više zglobova, kontinuirano s egzacerbacijama, što pak može dovesti do mutilirajućih zglobnih promjena. Prva ataka gihta počinje na I metatarzofalangealnom (MTP) zglobu u gotovo 50% bolesnika i može trajati od nekoliko sati do tjedan dana. Započinje naglo, noću, zglob postane crven, topao i otečen, a često je praćena sistemskim simptomima povišene tjelesne temperature, leukocito-

ze i povišene sedimentacije eritrocita (SE). Ponovljene atake artritisa sve su kraćih intervala između napada bola, crvenila i otoka koji sve dulje traju, a može ih biti i do 12 godišnje i dovode do kroničnog uričnog artritisa. Obično je tada zahvaćen veći broj zglobova. Kosti su osteopenične, što je dijelom uvjetovano inaktivitetom. Karakteristične erozije smještene su paraartikularno, oštro su ocrtane i "nadsvođenih" rubova. U kroničnoj fazi bolesti može biti zahvaćen bilo koji zglob u tijelu, no rijetko su zahvaćeni zglobovi aksijalnog skeleta (16). U fazi bez simptoma kod bolesnika s poznatom dijagnozom gihta bolesnik ima hiperuricemiju, a u sinoviji mononatrijske kristale.

Artritis je monoartikularan s početkom i progresivno u poliartikularni oblik. Karakteristično za bolest je dugo očuvana normalna koštana gustoća te oštro ocrtane i "nadsvođene" erozije. Kronična i loše kontrolirana bolest pravi sliku osteolitičnih koštanih lezija s mutilirajućim promjenama. Destrukcija hrskavice počinje periferno u zglobu i širi se prema centralno. Zglobni prostor je sužen i pravi sliku sličnu onoj u osteoartritisu (OA). Paraartikularno smješteni tofi mogu stvarati i periostalnu reakciju.

Prvi MTP zglob je najčešće zahvaćen. Uobičajeno se vide erozije medijalnog i dorzalnog dijela glave prve metatarzalne kosti. Erozije se mogu naći u kalkaneusu i obično su povezane s retrokalkanealnim burzitisom. I drugi zglobovi stopala mogu biti zahvaćeni gihtom. Na koljenu se vide erozije i male koštane cistične lezije intraosalnih nakupina tofa smještenih u medijalnom i lateralnom tibijalnom i femoralnom kondilu, u anteriornom tibijalnom tuberkulu i u pateli (20). Tofi mogu biti oko patelarne burze koja je često inflamirana, a kao komplikacije opisuju se Bakerova cista i ruptura tetiva. U zglobu se nađe i hondrokalciinoza. Na šakama i zapešćima zahvaćeni su redom DIP, PIP, IP i MCP zglobovi. Erozije su asimetrične distribucije, različitih dimenzija. Fragmentirane kosti i koštane proliferativne promjene vide se oko zapešća i uz stiloideus ulne (21). Otok mekih tkiva oko lakta obično je uzrokovan burzitisom olekranona ili nakupinama tofa. Mali osificirani fragmenti oko epikondila i olekranona mogu biti i u sklopu entezopatije kao koštane proliferacije.

Procjena je da bolesnici s gihtom u 7-17% imaju sakroiliitis, s početkom bolesti zglobovi su asimetrično zahvaćeni, vidi se skleroza i erozije sa subhondralnim cističnim formacijama (22,23). Gihtom su na kralježnici zahvaćeni odontoid, trup kralješka, pokrovne plohe kralježaka te fasetni zglobovi (24).

Rjeđe su zahvaćeni kuk, rame, sternoklavikularni i temporomandibularni zglob.

### Nefropatija u gihtu

U 20% bolesnika urolitijaza nastaje zbog odlaganja urične kiseline koja predstavlja nidus za početak krista-

lizacije i formiranje kalcij oksalatnih kamenaca. Litijaza dovodi do pijelonefritisa ili opstruktivne uropatije.

Depoziti tofa u corpora cavernosa mogu dovesti do erektilne disfunkcije.

### **Tofi**

Tofi su nakupine urata, proteinskog matriksa, upalnih stanica i stranih tijela - gigantocelularnog staničja, mogu biti u tetivama, ligamentima, hrskavicama, kostima te mekom tkivu, uključujući burze i sinovijske prostore. Smješteni su paraartikularno u subkutanom tkivu. Predilekcijska mjesta za odlaganje tofa su olekranon, hrskavice uha, nosa i meniska (17). Tofi smješteni oko tetiva i ligamenata mogu dovesti do ruptуре, a oni smješteni u karpalnom kanalu ponašaju se ekspanzivno, komprimiraju živce i prave kliničku sliku sindroma karpalnog kanala. U kostima tofi izgledaju kao cistične zone sklerotičnog ruba, a ako u tako smještenim tofima ima kalcija vide se i mjesta fokalne skleroze koja imitiraju koštani infarkt ili enhondrom. Osteolitičke koštane lezije, mekotivnog matriksa urata, imitiraju neoplastični proces. Subkutano smješteni tofi godinama se razvijaju i mogu se zamijeniti s reumatoidnim čvorovima praveći sliku paraartikularnog policiklizma karakterističnog za RA. Mogu ulcerirati pa se izluči bijeli, mliječni sadržaj mononatrijskih kristala urata (18). Takvi subkutano smješteni depoziti tofa, mononatrijskih kristala urata, a bez artritisa, mogu biti početak gihta. Termin "čvorovi gihta" predloženi su za podskupinu bolesnika u kojih se razvijaju tofi u mekim čestima, a bez podatka o artritisu.

Kompjutorizirana tomografija (CT) nije u značajnijoj upotrebi za dijagnozu gihta, a Gerster i sur. opisali su nodularne lezije od oko 160 HU (Hounsfieldovih jedinica). Korištenje multislice CT-a (MSCT), brže izvođenje pretrage i mogućnost multiplanarnog prikaza omogućuje lakšu analizu paraartikularnih kalcifikacija (19), načina i obima širenja promjena te količine i kvalitete kalcifikata u tofima. Magnetska rezonancija daje različite slike gihta. Upaljeni zglob pokazuje uobičajenu sliku upale s izljevom i paraartikularnim edemom. U fazi akutne upale paraartikularne strukture se imbibriraju aplikacijom kontrastnog sredstva. Tofi su različitog izgleda na MR-u. Depoziti mogu biti niskog do intermedijarnog intenziteta signala na T1 mjerenim sekvencama i niskog

intenziteta signala, ako su kalcificirani. Visokog su intenziteta signala na T2 mjerenim sekvencama, zavisno o količini vode i količini formiranih kristala.

Scintigrafskim pregledom nađe se pojačano nakupljanje trasera oko zgloba u akutnoj upali.

### **Diferencijalna dijagnoza**

Akutna upala zgloba kod gihta može se zamijeniti s nespecifičnom upalom. Pravilno uzeta anamneza, podatak iznenadne boli i ponovljivih napada boli upućuje na prirodu promjena. Mikroskopska analiza sinovije uz korištenje polariziranog svjetla te kultura sadržaja omogućuju razlikovanje gihta od upale druge etiologije (25,26). Bolesnici s dugotrajnim i atipičnim gihtom mogu se zamijeniti za reumatoidni artritis (27). Destruktivne zglobne promjene uz formirane osteofite i relativno dobru mineralizaciju mogu imitirati osteoartritis. Mekotivni čvorasti otok kakav vidimo u osteoartritisu može imitirati tofe. Erozivni osteoartritis žena srednjih godina može se zamijeniti za giht, no te erozije započinju centralno (kod gihta periferno) i dolazi do brzog suženja zglobnog prostora. Giht, sarkoidoza i psorijaza povezani su sličnim promjenama i to periostalnom reakcijom, ekscentrično smještenim zglobnim erozijama uz paraartikularno zadebljanje mekih tkiva i relativno normalnu koštanu gustoću. Bolesnici koji imaju psorijazu mogu imati i hiperuricemiju što dodatno zbunjuje u dijagnozi. CPPD u zglobu može stvarati iste simptome kao giht, zato se zove i "pseudogiht", obično u starijoj populaciji i uzrokuje artritis. U CPPD-u hrskavica kalcificira što zovemo hondrokalciinoza, obično je poliartikularna i zahvaća hijalinu i fibroznu hrskavicu. Xanthomatoza je karakterizirana ekscentrično položenim, subkutano smještenim mekotivnim čvorovima ekstenzorne površine prsta. Može stvarati koštane erozije slične onima kod gihta. Klinički nalaz, hiperholesterinemija uz nedostatak mononatrijskih kristala u zglobu razlikovat će to stanje od gihta. Amiloidoza je karakterizirana mekotivnim otokom, erozijama ili cističnim lezijama u kosti koje se može zamijeniti s kroničnim oblikom gihta i tofima. Promjene su obično bilateralne i simetrične uz paraartikularnu osteopeniju. Definitivna dijagnoza postavlja se aspiracijom sadržaja zgloba i tipičnom kliničkom slikom.

## **CPPD (Calcium Pyrophosphate Dihydrate Deposition Disease) - bolest odlaganja kristala kalcij pirofosfat dihidrata**

CPPD je bolest kod koje se kristali kalcij pirofosfat dihidrata odlazu u zglobnu hrskavicu, obično u starije populacije, a što se klinički manifestira kao akutna, subakutna ili kronična upala zgloba. Kristali se odlazu u hijalinu i fibroznu hrskavicu, u meka tkiva, zglobne čahure, u tetive i ligamente. Često se koristi termin hondrokalciinoza, kao nalaz patoloških i radiološki vidljivih kalcifikacija. CPPD je bolest karakterizirana prisustvom kristala

oko zgloba pa se javlja sa simptomima upale, otoka i izljevom uz poremećaj općeg stanja, povišenu temperaturu, ubranu SE i leukocitozu. Takva klinička slika podsjeća na akutnu ataku gihta i od tuda naziv "pseudogiht". To nije radiološka dijagnoza, nego se bolest, poput gihta, javlja intermitentnim atakama akutnog artritisa.

Pirofosfatna artropatija predstavlja oštećenje hrskavice, slično kao u osteoartritisu. Klinički CPPD mo-

že biti asimptomatski, ali i praćen jakim boli s destruktivnim lezijama (28,29,30). Ryan i McCarty opisali su 6 različitih oblika zglobne zahvaćenosti. Asimptomatska forma artropatije je najčešća, no teško ju je dokumentirati jer bolesnici ne dolaze liječniku ako nema simptoma, pa je to obično slučajan nalaz (u oko 10-20% dokumentiranih slučajeva CPPD-a). Bolesnici obično dolaze s nalazom sličnim osteoartritisu, akutna upalna ataka javlja se povremeno u 35-60% bolesnika i izgleda kao kronični progresivni artritis, najčešće bilateralan i simetričan, u koljenskom zglobu, u kuku, MCP zglobovima, laktu, gležnju, zapešću i ramenu. Često nastanu fleksione kontrakture i to obično u koljenu i laktu. Bolesnici sa CPPD-om mogu imati upalu - napad "pseudogihta" nastane u 10-20% bolesnika sa simptomima tipične zglobne boli (31). "Pseudogiht" je uzrokovan ulaskom pirofosfatnih kristala u zglobnu tekućinu što obično nastane spontano, no "okidač" akutnog stanja može biti i povreda zgloba, cerebrovaskularni infarkt, kirurški zahvat (posebice paratireoidektomija), transfuzija krvi, parenteralna primjena terapije i hipokalcemija. Akutni napad "pseudogihta" može se zamijeniti s akutnom atakom gihta ili septičnog artritisa. Bol traje od jednog dana do nekoliko tjedana, ali je manje izražena nego u gihtu. Najčešće se javi u koljenskom zglobu. Akutna faza bola u zglobu kod 2-6% bolesnika sa CPPD-om imitira reumatoidni artritis, što uključuje jutarnju zaočerenost, umor, zadebljanu sinoviju, ograničenu pokretljivost, povišenu SE i traje od 4 tjedna do nekoliko mjeseci. CPPD se može zamijeniti s brzom progresivnom destrukcijom velikih zglobova, kao i bolestima veziva, reumatskom vrućicom, traumom ili ankilozantnim spondilitisom.

#### Metode prikaza

Standardnom radiološkom obradom vidljiva je hondrokalciinoza. Promjene na zglobovima mogu se klinički manifestirati i prije nego su kalcifikacije vidljive radiološki i to ako nisu dostatno masivne ili je zglob tako oštećen da se kalcifikacije teško analiziraju. **Kompjuterizirana tomografija** će pokazati kalcifikacije zbog visoke kontrastne rezolucije i slojevnog snimanja, no nije uobičajena metoda za dijagnozu bolesti. CT ćemo koristiti u slučaju diferencijalno dijagnostičkih teškoća ili nastalih komplikacija. **Magnetska rezonancija** se koristi češće zbog simptoma bolnog zgloba i nepostavljene dijagnoze standardnom radiološkom obradom; u takvoj obradi posebice u starijoj populaciji valja misliti na CPPD. Kalcifikacije se teško analiziraju MR-om i to nije metoda izbora za dijagnostičku obradu te je obično potrebna korelacija sa standardnom radiološkom obradom (32,33). Unatoč poteškoćama u analizi CPPD kristala oni se nađu MR-om i to u vidu punktfornih, linearnih hipointenzivnih zona. Premda niskog intenziteta signala kalcifikati se nađu u rutinskoj obradi i to spin-echo, fast spin-echo i short tau inversion recovery ima-

ges (STIR) sekvencama. Kalcifikacije hijaline hrskavice bolje se vide na gradient echo sekvencama kod koje razlika između magnetske osjetljivosti hijaline hrskavice i CPPD kristala stvara inhomogenost lokalnog magnetskog polja koje onda rezultira promjenom signala. Takvim prikazom fokusi kalcifikata u hrskavici postaju veći. Nizak intenzitet signala u hijalinoj hrskavici može se previdjeti, a diferencijalno dijagnostički treba misliti na hemosiderin zbog prethodne traume ili operacijskog zahvata s post operativnim mikrometalnim debrisom, PVN sinovitis ili hemofiliju te plin koji stvara vakuum fenomen. Vrijednost MR-a u ranoj fazi bolesti važna je u bolesnika koji u klasičnoj radiološkoj obradi nemaju vidljivih kalcifikata, a uz pozitivnu kliničku sliku. No ima slučajeva gdje se MR-om ne analiziraju kalcifikati hijaline hrskavice, odnosno slučajeva kada je kratko T2 relaksacijsko vrijeme koje uzrokuje da su menisk i kalcifikacije sličnog intenziteta signala.

Kristali CPPD-a odlažu se u hijalinu i fibroznu hrskavicu, i to u njen srednji sloj. Depoziti minerala su tanki i linearni, paralelni subhondralnoj kosti. Ako postoji erozija odlažu se i na površini hrskavice. Hijalinu hrskavicu nalazimo u zapešću, koljenu, laktu i kuku. Fibrokartilaginozni su trokutasti menisk radiokarpalnog zgloba, menisci u koljenu, labrum acetabuluma, labrum glenoida, simfiza pubičnih kostiju, anulus fibrosus te artikularni disk sternoklavikularnog i akromioklavikularnog zgloba (34).

Sinovijalne kalcifikacije česti su nalaz u CPPD-u, mogu biti tako velike da ispune cijelu zglobnu šupljinu imitirajući sinovijalnu hondromatozu (35). Sinovijalna membrana je kronično upalno promijenjena. Linearne ili punktfornne kalcifikacije mogu se naći u tetivi (36,37,38) supraspinatusa, tricepsa, kvadricepsa, gastroknemiusa i Ahilovoj tetivi. Razlikuju se od nodularnih kalcifikacija hidroksiapatita, a uvijek su udaljene od hvatišta. Ligamenti i burze kalcificiraju i to najčešće oko olekranona i subakromijalno, a mogu izgledati masivno, tumorozno smještene u paraartikularnom mekom tkivu i tada ih zovemo "tofusni pseudogiht". Lezije nisu česte i obično su solitarne. Promjene II i III MCP zgloba, a bez značajnijih morfoloških promjena u PIP i DIP zglobovima, uz suženje zglobnog prostora sa cistama i subhondralnim kolapsom formiranih osteofita radijalne strane konveksiteta glave karakterističan su nalaz hemokromatoze. Sinovitis izazvan CPPD-om može biti uzrok sindroma karpalnog kanala, a tada se CT-om vide kalcifikacije u karpalnom kanalu, a MR-om dokaz kompresije u karpalnom kanalu. Fibrokartilaginozna hrskavica simfize pubičnih kostiju također pokazuje kalcifikate, erozije i fragmentaciju kosti.

Kalcificirani acetabularni labrum je trokutasti fragment na perifernom dijelu acetabuluma superolateralno. Hondrokalciinoza hijaline hrskavice je cirkularna



mineralna sjena, paralelna konveksitetu glave natkoljenice. Okolne tetive, rektus femoris, hamstrings i tetiva aduktora također mogu kalcificirati. Koncentrično je sužen zglojni prostor, slično kao u osteoartritisu. Glava femura može migrirati superolateralno ili aksijalno, kao u upalnom artritisu (39,40).

U ramenom obruču CPPD imitira osteoartritis, formiranih subhondralnih koštanih apozicija, cista i osteofita. Promjene se vide i na tetivama, kapsuli zgloba i burzama te manšeti rotatora. "Milwaukee shoulder syndrome" predstavlja progresivni destruktivni artritis karakteriziran izljevom, rupturom manšete rotatora i destruktivnim promjenama hrskavice i subhondralne kosti. Češće se vidi u starijih žena, obično posttraumatski (41,42,43), kao miješana promjena izazvana CPPD-om i HADD-om.

Promjene u sklopu CPPD-a javljaju se i u akromioklavikularnom zglobu sa zadebljanim mekim tkivima i kalcifikacijama oko zgloba. Kalcifikacije nisu uobičajeni nalaz taloklavalnog zgloba no selektivno može biti zahvaćen talokalkaneonavikularni zglob. Zglojni prostor je sužen uz subhondralnu sklerozu, fragmentaciju i zadebljana meka tkiva, tako da pravi sliku neuroartropatskog zgloba.

Promjene na kralježnici uglavnom su asimptomatske, u starije populacije degenerativno promijenjenih intervertebralnih diskova, obično na nekoliko razina. Akutne i kronične promjene mogu praviti destrukcije trupova i prostora diska tako da imitiraju upalni discitis ili pak neuropatski promijenjene trupove. CPPD kristali su u anulusu, nukleusu ili u oba dijela diska (44). Kalcifikacije počinju u vanjskim nitima anulusa i imitiraju

sindezmozofite ankilozantnog spondilitisa. Rjeđe se kalcifikacije nukleusa mogu naći nakon kirurškog zahvata. Kalcifikacije nalazimo u žutim svezama i u stražnjem longitudinalnom ligamentu što može dovesti do suženja spinalnog kanala i mijelopatije. (45,46). Kranio-cervikalno kalcificiraju alarni ligamenti i transverzalni ligament oko densa, što može dovesti do kompresije medule, erozija i atlantoaksijalne subluksacije. CT omogućuje uvid u širinu i izgled spinalnog kanala, u obim kalcifikata i njihovu distribuciju, a MR pokaže kakav je izgled te odnos medule i kalcifikata te postojanje substancijskih promjena medule i struktura kranio-cervikalnog prijelaza. Sakroilijakalni zglobovi zahvaćeni su u 50% bolesnika s CPPD-om, i to u vidu subhondralne skleroze i formiranih cista, s vakuum fenomenom i kalcifikacijama hrskavice. Česte su kalcifikacije intraosalnog sakroilijakalnog ligamenta (47).

Oko temporomandibularnih zglobova mogu se formirati tumorske kalcifikacije koje imitiraju tumor parotide (48,49).

#### **Diferencijalna dijagnoza**

Osteoartritis može imati kliničku i radiološku sliku CPPD-a. Promjene zglobova u CPPD-u, s nekrotičnom i sklerotičnom kosti, često izgledaju kao neuroartropatski zglob. Sinovija je promijenjena i zadebljana uz kalcifikacije koje imitiraju sinovijalnu osteohondrozu. U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti i na HADD, septički artritis, giht, ostronekrozu, ohronozu i spondiloartropatiju. Kalcifikacije u sklopu HADD-a su homogene, oblačaste, a hondrokalcinoza je rijetka. Tetivne kalcifikacije razlikuju se od elongiranih kalcifikata u CPPD-u.

#### **HADD (hydroxyapatite deposition disease) - bolest odlaganja hidroksiapatita**

HADD je bolest odlaganja poznata po kalcifikacijama tetiva, kao peritendinitis kalkarea s burzitisom i hidroksiapatitni reumatizam. Karakterizirana je periartikularnim kalcifikacijama, uglavnom tetivnih hvatišta (50,51). Javlja se monoartikularno, između 40 i 70 godine života. Iako etiologija nije potpuno jasna, smatra se da ponavljanje povreda - mikrotrauma rezultira nekrozom, koja onda dovodi do nakupljanja HADD kristala (52).

Bolest započinje bolom u zglobu koji je crven, otečen i ograničeno pokretan. U meka tkiva i burze oslobađaju se nakupine kalcifikata uzrokujući upalnu reakciju. To je akutni kalcificirajući periartritis koji klinički imitira upalu, uz normalnu sedimentaciju eritrocita i leukocite. Rijetko se nađu intraartikularne kalcifikacije koje dovode do artritisa. Opisivan je oblik zglobnih promjena različitog imena, a istovjetne etiologije, kao kronična apatitna artropatija ili destruktivni oblik apatitne artropatije ili idiopatski destruktivni oblik koji se povezuje s HADD-om, obično u velikim zglobovima kod starijih žena. Zglob je otečen i to rame, kuk ili koljeno,

ograničene pokretljivosti, instabilan, no ne jako bolan i jako upaljen. Postoji sinovijalni izljev koji može biti hemoragičan, ali nije upalni. Radiološki je to progresivan tijek promjena koje izgledaju kao osteoartritis, uz koštanu destrukciju i intraartikularno smještena osteohondralna tjelešca. Kompjutoriziranom tomografijom nađu se kalcifikacije periartikularnog mekog tkiva, tetiva, ligamenata, burzi ili sinovije. Tijekom vremena kalcifikacije postaju masivnije, što se može vidjeti i klasičnom radiološkom obradom. Magnetskom rezonancijom vidi se edem medularne kosti i mekih tkiva koji imitira upalu, tumor ili traumu. U ramenu se nađu kalcifikacije bilo koje od tetiva manšete rotatora, najčešće supraspinatusa. Kuk je drugo najčešće mjesto i to obično u tetivi gluteus mediusa uz veliki trohanter, no i na drugim mjestima (53,54,55). U laktu se nakupine kalcij hidroksiapatita najčešće nađu na epikondilima i hvatištima kolateralnih ligamenata te na fleksornim i ekstenzornim tetivama. U zapešću kalcificira tetiva fleksor karpi ulnaris uz hvatište za piziformnu kost. Kalcifikacije se nađu



uz kondil femura, glavu fibule i prepatelarno, u gležnju i stopalu u tetivi fleksor halucis longus i brevis te peronealnom mišiću. Kalcifikacije I MTP zgloba opisuju se kao pseudopodagra i to u mlađih premenopausalnih žena (56,57,58,59). Na kralježnici kalcifikacije u m. longus coli započinju od anteriorne površine gornja tri torakalna i donja tri vratna kralješka, hvataju se na anteriorni tuberkul atlasa te drugog, trećeg i četvrtog vratnog kralješka. Ataka bola nastane naglo u vratu, pojačava se gutanjem i pokretima glave. Klasičnom radiološkom obradom i kompjutoriziranom tomografijom vide se anteriorne kalcifikacije gornjeg vratnog segmenta, posebno u razini drugog vratnog kralješka. Otok mekih tkiva može se širiti prema toraksu (60,61). U diferencijalnoj dijagnozi valja misliti na kalcifikacije stiloidnog ligamenta te na horizontalnu frakturu prednjeg luka atlasa.

Kalcifikacije mogu nastati u žutim svezama, infraokcipitalno, interspinozno, oko odontoida i na apofizarnim zglobovima, no manje dramatično (62,63).

#### Diferencijalna dijagnoza

HADD kalcifikacije masivnije su nego kalcifikacije u CPPD-u. U gihtu su promijenjeni laboratorijski nalazi urata. Heterotopične kosti i i miozitis osifikans imaju karakterističnu trabekularnu građu s kortikalnim rubom. Tumorozne kalcifikacije primarne idiopatske ili sekundarne renalne bolesti mogu imitirati HADD. Kolagene vaskularne bolesti, kao skleroderma ili dermatomiozitis, mogu stvarati kalcifikate karakterističnog izgleda na tipičnim mjestima. Periartikularne metastatske kalcifikacije mogu se vidjeti kod sarkoidoze, hipervitaminoze vitamina D, hipoparatiroidizma i mliječno alkalnog sindroma.

#### Literatura

- Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* 1999;59(4):925-34.
- Wyngaarden JB. Gout. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. *Cecil textbook of medicine*. 19th edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1992:1107-15.
- Rosenberg AE. Crystal arthropathies. In: Coltran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ, eds. *Robbins pathologic basis of disease*. 5th edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1994:1255-8.
- Fam OF. Gout in the elderly: clinical presentation and treatment. *Drugs Aging* 1998;13(3):229-43.
- Agudelo CA, Wise CM. Crystal-associated arthritis. *Clin Geriatr Med* 1998;14(3):495-513.
- Resnick D, Niwayama G. Gouty arthritis. In: Resnick D, Niwayama G, eds. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1988:1618-71.
- Resnick D, Reinke RT, Taketa RM. Early-onset gouty arthritis. *Radiology* 1975;114:67-73.
- Davis Jr JC. A practical approach to gout: current management of an 'old' disease. *Postgrad Med* 1999;106(4):115-23.
- Fam AG. What is new about crystals other than monosodium urate? *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(3):228-34.
- Pascual E. Gout update: from lab to the clinic and back. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(3):213-8.
- Phelps P, Andrews R, Rosenbloom J. Demonstration of chemotactic factor in human gout: further characterization of occurrence and structure. *J Rheumatol* 1981;8(6):889-94.
- Landis RC, Haskard DO. Pathogenesis of crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(1):36-41.
- Uri DS, Dalinka MK. Imaging of arthropathies: crystal disease. *Radiol Clin North Am* 1996;34(2):359-74.
- Weissman G, Rita GA. Molecular basis of gouty inflammation: interaction of monosodium urate crystal with lysozymes and liposomes. *Nature* 1972;240(101):167-72.
- Perazella MA. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension and gout. *Conn Med* 1996;60(9):521-6.
- Gerster JC, Landry M, Dufresne L, Meuwly JY. Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2002;61(1):52-4.
- Talbott JH, Culver GJ, Mizraji M, Crespo DL. Roentgenographic findings: description of a magnification technique. Symposium on gout. *Metabolism* 1957;6:277-96.
- Alarcon-Segovia D, Cetina JA, Diaz-Jouanen E. Sacroiliac joints in primary gout: clinical and roentgenographic study of 143 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1973;118:438.
- Malawista SE, Seegmiller JE, Hathaway BE, Sokoloff L. Sacroiliac gout. *JAMA* 1965;194:954.
- Sant GR, Dias E. Primary gout affecting the sternoclavicular joint. *BMJ* 1976;1:262.
- Butt TS, Khan A, Ahmad A, Khan MA, Parke A, Hill DR. Pasteurella multocida infectious arthritis with acute gout after a cat bite. *J Rheumatol* 1997;24(8):1649-52.
- Uy JP, Nuwayhid N, Saadeh C. Unusual presentations of gout: tips for accurate diagnosis. *Postgrad Med* 1996;100(1):253-68.
- Barrett K, Miller ML, Wilson JT. Tophaceous gout of the spine mimicking epidural infection: case report and review of literature. *Neurosurgery* 2001;48(5):1170-3.
- Bastani B, Vemuri R, Gennis M. Acute gouty sacroiliitis: a case report and review of literature. *Mt Sinai J Med* 1997;64(6):383-5.

25. King JC, Nicholad C. Gouty arthropathy of the lumbar spine: a case report and review of literature. *Spine* 1997;22(19):2309-12.
26. Thorton FJ, Torreggiani WC, Brennan P. Top-haceous gout of lumbar spine in a renal transplant patient: a case report and review of literature. *Eur J Radiolo* 2000;36 (3):123-5.
27. Potočki K, Durrigl T. *Klinička reumatološka radiologija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2011:195-217.
28. McCarty DJ, Hogan JM, Gatter RA. et al. Studies on pathological calcifications in human cartilage. Prevalence and types of crystal deposits in the menisci of two hundred fifteen cadavers. *J Bone Joint Surg* 1966;48A:309-25.
29. Martel W, Champion CK, Thompson GR, Carter TL. A roentgenologically distinctive arthropathy in some patients with the pseudogout syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1970;109:587-605.
30. Ryan LM, McCarty DJ. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease: pseudogout; articular chondrocalcinosis. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1985:1515-46.
31. Villiaume J, Larget-Piet B, DiMenza C. et al. Caracteres symptomatiques et evolutifs des destructions articulaires observees au cours de la chondrocalcinose. *Rev Thum Mal Osteoartic* 1975;42:263.
32. Resnick D, Niwayama G, Georgen TG. et al. Clinical, radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD): pseudogout. *Radiology* 1977;122:1-15.
33. Jacobelli S, McCarty DJ, Silcox DC. et al. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in neuropathic joints: four cases of polyarticular involvement. *Ann Intern Med* 1973;79:340-7.
34. Fisseler-Eckhoff A, Muller KM. Arthroscopy and chondrocalcinosis. *Arthroscopy* 1992;8:98-104.
35. Beltran J, Marty-Default E, Bencardino J. et al. Chondrocalcinosis of the hyaline cartilage of the knee: MRI manifestations. *Skeletal Radiol* 1998;27:369-74.
36. Gale DR, Gianturco LE, Gale ME, Totterman M. MR characteristics of chondrocalcinosis of the knee. *Radiology* 1996;201:332.
37. Major N, Helms CA, Genant HK. Calcification demonstrated as high signal intensity on T1 weighted MR images of the disks of the lumbar spine. *Radiology* 1993;189:494-6.
38. Dell L, Brown MOW, Matwiyoff N. Physiologic intracranial calcifications with hyperintensity on MR imaging: case report and experimental models. *AJR Am J Roentgenol* 1988;9:1145-8.
39. Huang GS, Bachmann D, Taylor JAM. et al. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease and pseudogout of the acromioclavicular joint: radiographic and pathologic features. *J Rheumatol* 1993;20:2077-82.
40. Gerster JC, Baud CA, Lagier R, Boussina I, Fallet GH. Tendon calcifications in chondrocalcinosis: a clinical, radiologic, histologic and crystallographic study. *Arthritis Rheum* 1977;20:717-22.
41. Foldes K, Lenchik L, Jaovisidha S, Clopton P, Sartoris DJ, Resnick D. Association of gastrocnemius tendon calcification with chondrocalcinosis of the knee. *Skeletal Radiol* 1996;25:621-4.
42. McCarty DJ, Haskin ME. The roentgenographic aspects of pseudogout (articular chondrocalcinosis): an analysis of 20 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1963;90:1248-57.
43. Genant HK. Roentgenographic aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease (pseudogout). *Arthritis Rheum* 1976;19(Suppl):307-28.
44. Resnick CS, Resnick D. Crystal deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 1983;12:390-403.
45. Williams W, Cope R, Gant W. et al. Metacarpophalangeal arthropathy associated with manual labor (Missouri metacarpal syndrome). *Arthritis Rheum* 1987;30:1362.
46. McCarty DJ, Halverson PB, Carrera GF. et al. 'Milwaukee shoulder' - association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase and neutral protease with rotator cuff defects. *Arthritis Rheum* 1981;24:464-73.
47. Halverson PH, McCarty DJ, Cheung HS. et al. Milwaukee shoulder syndrome: eleven additional cases with involvement of the knee in seven (basic calcium phosphate crystal deposition disease). *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:36.
48. Dieppe PA, Doherty M, MacFarlane DG. et al. Apatite associated destructive arthritis. *Br J Rheumatol* 1984;23:84.
49. Delmarter RB, Sherman JE, Carr J. Lumbar spinal stenosis secondary to calcium pyrophosphate crystal deposition (pseudogout). *Clin Orth* 1993;289:127-30.
50. Richards AJ, Hamilton EBD. Spinal changes in idiopathic chondrocalcinosis articularis. *Rheumatology and Rehabilitation* 1976;15:138-42.
51. Resnick D, Pineda C. Vertebral involvement in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: radiographic-pathologic correlation. *Radiology* 1984;153:55.
52. Pritzker KPH, Phillips H, Luk SC. et al. Pseudotumor of temporomandibular joint: destructive calcium pyrophosphate dihydrate arthropathy. *J Rheumatol* 1976;3:70-81.
53. Good AE, Upton LG. Acute temporomandibular arthritis in a patient with bruxism and calcium pyrophosphate deposition disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:353.

54. Carroll RE, Seitz WH, Putnam MD. Acute calcium deposit in the hand of an 11 year old girl. *J Pediatr Orthop* 1985;5:468-70.
55. Nutton RW, Stothard J. Acute calcific supraspinatus tendinitis in a three-year-old child. *J Bone Joint Surg* 1987;69-B:148.
56. Selby CL. Acute calcific tendinitis of the hand: an infrequently recognized and frequently misdiagnosed form of periartthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:337-40.
57. Hayes CW, Rosenthal DI, Plata MJ, Hudson TM. Calcific tendinitis in unusual sites associated with cortical bone erosions. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:967-70.
58. Fritz P, Bardin T, Laredo JD, et al. Paradiaphyseal calcific tendinitis with cortical bone erosion. *Arthritis Rheum* 1994;37:718-23.
59. Kraemer EJ, El-Khoury GY. Atypical calcific tendinitis with cortical erosions. *Skeletal Radiol* 2000;29:690-6.
60. Mihmanli I, Karaarslan E, Kanberoglu K. Inflammation of vertebral bone associated with acute calcific tendinitis of the longus coli muscle. *Neuroradiology* 2001;43:1098-101.
61. Grandee RW, Harrison RB, Dee OM. Peritendinitis calcarea of the flexor carpi ulnaris. *AJR Am J Roentgenol* 1979;133:1139.
62. Rehak DC, Fu FH. Calcification of the vastus lateralis: a case report. *Am J Sports Med* 1992;20:227.
63. Hartley J. Acute cervical pain associated with retropharyngeal calcium deposit: a case report. *J Bone Joint Surg* 1964;46-A:1753-4.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## KONVENCIONALNO LIJEČENJE URIČNOG ARTRITISA CONVENTIONAL TREATMENT OF GOUT

Božidar Ćurković

### Sažetak

Urični artritis je ozbiljna bolest koja vodi lošoj kvaliteti života, funkcionalnoj nesposobnosti s reperkusijama na fizičku aktivnost, emocionalni i socijalni status. S druge strane urični artritis je možda najbolje dijagnostički i terapijski definirana sistemska reumatska bolest.

Cilj liječenja uričnog artritisa je dvostruk: liječenje akutne atake i preveniranje sljedećih ataka i oštećenja zgloba. U akutnoj ataci preporuča se miro-

vanje, primjena leda i imedijatna primjena nesteroidnih antireumatika ili glukokortikoida. Kolhicin i inhibitori interleukina-1 kad su indicirani i dostupni mogu biti alternativa.

Prevenција novih ataka provodi se redukcijom i konstantnom kontrolom razine mokraćne kiseline lijekovima (u praksi najčešće alopurinolom), u bolesnika s rekurentnim atakama gihta, kroničnom artropatijom, tofima i bubrežnim kamencima.

### Ključne riječi

urični artritis, konvencionalno liječenje

### Summary

Gout is a severely disabling disorder, leading to poor quality of life, functional impairment with repercussion on physical activity, social functioning and emotional health. On the other hand, gout is probably the best understood and most manageable of all common systemic rheumatic diseases.

The treatment of gout is appropriately divided into treatment of the acute attack and prevention of further attacks and of joint damage. Standard management

of acute attacks of gout consists of rest, application of ice to the affected joint, and prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs, or glucocorticoids which should be started immediately to be most effective. Colchicin and interleukin-1 inhibitors can be used as alternative, when are indicated and available.

Urate lowering therapy (usually alopurinol) is indicated to treat recurrent gout attacks, chronic arthropathy, tophi and uric acid renal lithiasis.

### Keywords

gout, conventional treatment

### Uvod

Urični artritis je možda najbolje dijagnostički i terapijski definirana sistemska reumatska bolest. Najčešće se javlja s atakama akutnog artritisa koje mogu prijeći u kronični artritis s depozitima urata i lezijom bubrega (1). Prirodni tijek možemo podijeliti u 3 faze: asimptomatska hiperuricemija, epizode akutnih zglobnih ataka s asimptomatskim intervalima i kronični artritis (2). Akutni urični artritis najčešće počinje monoartikularno na donjim udovima (85-90%) obično na bazalnom zglobo palca (MTP) kao podagra, ali i na nožnom zglobo ili koljenu. U 3-14% slučajeva može početi i poliartikularno. Ako se ne liječi, spontano regredira unutar nekoliko dana ali

su sljedeće atake češće i dužeg trajanja i vode kroničnoj formi. Kronična forma karakterizirana je destruktivnim poliartikularnom afekcijom s malo upale ali deformacijama i tofima a razvije se unutar 5 godina od početnih simptoma u 30% neliječenih bolesnika (1).

Cilj liječenja uričnog artritisa je dvostruk: liječenje akutne atake i preveniranje sljedećih ataka i oštećenja zgloba. Prvo je suzbiti bolove i upalu a drugo je prevencija konstantnom redukcijom razine mokraćne kiseline. Urični artritis je liječiv ako se postojeći uratni depoziti mogu eliminirati i prevenirati formiranje novih (3).



### Asimptomatska hiperuricemija

Asimptomatska hiperuricemija nije neminovno urični artritis iako je razumno vjerovati da se mogu naći depoziti kristala u vezivnom tkivu koji mogu anticipirati simptomatsku bolest. Hiperuricemija može imati negativne učinke i na kardiovaskularni sustav i bubrege pa je za očekivati da smanjenje razine urata može smanjiti rizik (4). Vjerojatnost za nastanak uričnog artritisa povećava se ako je razina urata iznad 9 mg/dl (540  $\mu$ mol/l) što podržava primjenu lijekova za smanjenje razine urata u asimptomatskoj hiperuricemiji (5). Plauzibilno je da tretman asimptomatske hiperuricemije može prevenirati giht ali još nema studija koje bi to potvrdile a s druge strane treba uzeti u obzir i rizike dugotrajne takve profilakse. No suglasje je da u hiperuricemiji treba tražiti joj uzroke i sve pridružene bolesti koje se mogu liječiti liječiti i mijenjati životne navike (4).

### Akutna ataka

Standardni pristup akutnoj ataci uričnog artritisa je mirovanje, aplikacija leda i primjena nesteroidnih anti-reumatika (NSAR) i/ili kolhicina imedijatno (6,7,8,9).

Nesteroidni antireumatici s kratkim poluvremenom života u maksimalnoj dozi su lijekovi prvog izbora (7). U bolesnika s povećanim gastrointestinalnim rizikom preporuča se primjena inhibitora protonske crpke. NSAR su najmanje jednako djelotvorni kao kolhicin. Nema razlike u djelotvornosti pojedinih NSAR (9). Ipak, u nas je indometacin najčešće preporučivan lijek za akutnu ataku uričnog artritisa iako ta praksa nije temeljena na dokazima. Nesteroidni antireumatici moraju biti propisani u maksimalnoj dozi jer se propisuju zbog brzog protuupalnog učinka što će sekundarno voditi analgeziji. Najčešća pogreška, u praksi, je hipodoziranje NSAR što umanjuje njihovu učinkovitost u akutnoj ataci gihta. Što prije u akutnoj ataci primjenimo NSAR rezultat će biti bolji. NSAR pokazuju dobar analgetski učinak već nakon 4 sata od primjene a komparativne studije ne pokazuju, kao što je već rečeno, razlike u djelotvornosti između pojedinih NSAR (10). Primjena NSAR vezana je uz gastrointestinalne i kardiovaskularne nuspojave o čemu treba voditi računa. NSAR treba primjenjivati 7-10(-14) dana u akutnoj ataci, s brзом redukcijom doze (10,11). Opioidi i analgetici nisu djelotvorni u akutnoj ataci gihta ali se mogu u određenim situacijama primjeniti (napr. postoperativno) (10).

Ako su NSAR kontraindicirani (i kardiovaskularni rizik!) može se primjeniti kolhicin. Još uvijek nije jasan način djelovanja kolhicina ali svakako on nije samo analgetik. Kolhicin je lijek koji ima uzak terapijski toksični prozor i veliku varijabilnost u individualnoj raspoloživosti lijeka (12). U kontroliranoj studiji primjene kolhicina u akutnoj ataci gihta 2 trećine bolesnika na kolhicinu poboljšalo se unutar 48 sati ali su svi razvili dijareju nakon prosječno 24 sata primjene (13). Toksični

učinci (jaka dijareja često) su češći u starijih bolesnika, onih s renalnom ili hepatalnom disfunkcijom, ili u koprorekciji s nekim lijekovima (makrolidni antibiotici, ciklosporin etc). Kolhicin može biti slabo podnošljiv u visokoj dozi pa je EULARova preporuka (9) primjena malih doza, 3 x 0,5 mg dnevno. U novijoj sudiji kolhicina AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) procjenjivan je učinak na smanjenje boli kroz 24 sata u bolesnika randomiziranih u 3 ispitivane skupine: mala doza kolhicina (1,2 mg inicijalno i 0,6 mg sat kasnije); visoka doza (1,2 mg inicijalno i 0,6 mg svakih 6 sati, ukupno 4,8 mg) i placebo. Dobar odgovor definiran je kao 50% smanjenja boli nakon 24 sata, bez dodatne analgezije, i postignut je u 37,8% bolesnika na maloj dozi i 32,7% bolesnika na visokoj dozi naspram 15,5% onih na placebo. Studija je jasno dala prednost manjim dozama kolhicina, jer visoke nisu bile djelotvorne a vezane su uz ozbiljne toksičke učinke. Učinkovitost kolhicina pokazana u ovoj studiji je relativno slaba što implicira traženje efikasnijih lijekova (14).

Kortikosteroidi u različitim oblicima primjenjuju se u liječenju akutne atake gihta. Primjena glukokortikoida (GK) per os u dozi od 30 do 40 mg kroz 5-6 dana je djelotvorna. Način primjene nije definiran (brzina redukcije doze) a čini se da je učinak bolji ako se dnevna doza podijeli (10). Glukokortikoidi per os imaju dobar učinak kao i NSAR (15,16). Aspiracija zgloba i intraartikularna aplikacija kortikosteroida je jedan od najdjelotvornijih načina liječenja monoartikularne atake gihta (7,9,17). Terapija je lokalizirana smanjuje sistemske učinke, aspiracijom se smanjuje i intraartikularni tlak ali nije svaki zglob dostupan i nije svaka ataka monoartikularna (10).

Postavlja se pitanje je li važnije kako je rano terapija akutne atake gihta otpočeta nego koji je lijek odabran? (18)

Ukoliko su kontraindicirani navedeni lijekovi dolazi u obzir primjena inhibitora interleukina-1 (11,19).

### Smanjenje razine urata

Odluku o primjeni lijekova za smanjenje razine urata treba odvagati u odnosu na nuspojave takve terapije. Giht nije neminovno progresivna bolest pa primjena tih lijekova nakon prve atake nije razumna (preporučena). Dijeta, smanjenje konzumacije alkohola, smanjenje tjelesne težine, mogu smanjiti uricemiju. Razinu urata, lijekovima treba smanjivati u bolesnika s rekurentnim atakama gihta, kroničnom artropatijom, tofima i bubrežnim uričnim kamencima (7,9). Lijekovi se mogu uvesti u bolesnika s 2 ili više ataka godišnje i/ili u bolesnika s vrlo jakim prvom atakom ili poliartikularnim nastankom gihta (11,17).

Obično primjenjujemo lijekove za sniženje razine urata 1-2 tjedna nakon prestanka akutne upale da se izbjegne rizik nastanka akutne atake zbog otapanja intraartiku-

larnih kristalnih depozita. Prevenciju novih akutnih ataka tijekom prvih 3-6 mjeseci primjene lijekova koji smanjuju razinu urata možemo provesti malim dozama kolhicina (1 mg dnevno) ili malim dozama NSAR (20). U bolesnika s renalnom lezijom dozu kolhicina za profilaksu treba reducirati na 0,5 mg dnevno (21). Vrijeme potrebno za iščežavanje kristala to je duže što je teža bolest i dulje njeno trajanje (22). pa prevencija mora biti duža. Akutne nove atake se liječe bez prekida lijekova za smanjenje razine urata (7) kojih primjena bi prema nekima trebala biti doživotna jer giht rekurira i nekoliko godina po prekidu terapije (23). Cilj smanjenja razine urata je držati koncentraciju ispod točke saturacije za stvaranje uratnih kristala, i otapanje depozita. Hiperuricemija uz kritičnu ulogu u gihtu može biti patogenetski čimbenik u hipertenziji, metaboličkom sindromu i tipu 2 dijabetesa, bubrežnoj bolesti ili aterosklerozi i drugim vaskularnim bolestima (cerebrovaskularni infarkt, infarkt miokarda) (24).

EULARove preporuke (9) sugeriraju održavanje plazma koncentracije urata ispod 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l), a britanske (7) ispod 5 mg/dl (300  $\mu$ mol/l). U teškom uričnom artritisu preporuke su i za manju razinu jer iščežavanje tofa je obrnuto povezano s uricemijom (25).

Alopurinol je lijek prvog izbora i najčešće korišten lijek za smanjenje razine urata (7,9). Ksantin oksidaza generira iz hipoksantina uričnu kiselinu, kao zadnji produkt katabolizma purina. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol (koji ima puno duže poluvrijeme života od alopurinola i primarno se eliminira bubrežima) inhibira aktivnost ksantin oksidaze i suprimira produkciju urične kiseline (11). Uobičajeno se počinje s 100 mg alopurinola dnevno, doza se postupno povisuje do postizanja ciljane koncentracije urata ili do maksimalne doze lijeka. Treba li maksimalnu dozu alopurinola smanjiti u bolesnika s lezijom bubrega i postoji li direktna veza između toksičnosti alopurinola i smanjenog klirensa kreatinina (26) pa tako i prilagodbe doze u odnosu na klirens kreatinina nije sasvim jasno (27,28).

U bolesnika sa zdravim bubrežima dnevna doza može rasti do 300-800 mg dnevno, iako se maksimalne doze rijetko primjenjuju. Nuspojave su relativno rijetke. Kožne nuspojave se mogu javiti u oko 2% bolesnika, obično u prva 3 tjedna primjene. Primjena alopurinola, u manje od 2% bolesnika, može biti povezana s ozbiljnim toksičnim učincima, kao što je sindrom preosjetljivosti na alopurinol (AHS, eng. *allopurinol hypersensitivity syndrome*) koji mogu životno ugroziti bolesnika s mortalitetom od oko 20% (28). AHS je karakteriziran osipom (napr. Stevens Johnsonov sindrom), toksičnom epidermalnom nekrolizom, eozinofilijom, leukocitozom,

temperaturom, lezijom jetre i bubrega. Kako nema adekvatnog liječenja treba ga rano prepoznati i prekinuti terapiju alopurinolom. I ove ozbiljne nuspojave obično nastaju u početku terapije i češće su u bolesnika s lezijom bubrega, visokom dozom alopurinola, kopreskripcijom diuretika i nakon ponovnog uvođenja lijeka poslije kožnih nuspojava (29). Zato u bolesnika u kojih se javio jaki kožni osip nakon prve primjene alopurinola ne treba isti ponovo pokušavati već primjeniti druge opcije (urikozurike, febuksostat). Ako je kožna reakcija na alopurinol bila blaža može se pokušati desenzitizacija ako su nedostupni drugi lijekovi (9,30). Čini se da HLA B58 bi mogao u nekim rasama biti rizični čimbenik za kutane nuspojave (11). Prosječno vrijeme nastanka AHSa u jednoj retrospektivnoj studiji bilo je 30 dana (u 90% u prvih 180 dana) nakon početka primjene alopurinola. Autori preporučuju početnu dozu alopurinola od 1,5 po jedinici eGFR s mjesečnim povećanjem (31) što je kao vrlo konzervativno za uobičajenu praksu otpočinjanja terapije s 100 mg alopurinola i postupnog podizanja ("go low, go slow") za 100 mg svakih nekoliko tjedana do postizanja terapijskog cilja odnosno koncentracije urata od 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l) (3,9,11,32). Iako postoje dvojbe (26,27,28) o renalnoj funkciji i toksičnosti razumno je bubrežnu leziju uzeti u obzir i smanjiti dozu alopurinola, posebno u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min (3,26). Čimbenici koji vode AHSu nisu jasni a pretpostavlja se da su u pozadini genetski čimbenici, akumulacija lijeka i imunološki odgovor (31).

Urikozurici (probenecid, sulfinpirazon, benzbromaron) su druga terapijska linija poglavito u bolesnika s hipoekskrecijom mokraćne kiseline (7). Treba uzimati više tekućine i održavati pH iznad 6 da se spriječi stvaranje uratnih kamenaca. Probenecid i sulfinpirazon mogu se propisati bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom, djelotvorni su, ali inferiorni alopurinolu u smanjenju razine mokraćne kiseline u krvi (9). S druge strane benzbromaron u bolesnika s umjerenom bubrežnom lezijom može biti djelotvorniji od alopurinola (9,33). Standardna doza benzbromarona 100 mg dnevno može postići veći učinak od standardne doze alopurinola (300 mg/dan) ili probenecida (1000 mg/dan). Nuspojave benzbromarona nisu česte ali mogu biti vrlo ozbiljne (hepatotoksični učinci) pa je u nekim zemljama povučen a u nekim je i dalje dostupan (34).

Idealni bolesnik za terapiju urikozuricima je onaj s dobrom bubrežnom funkcijom, koji ne stvara prekomjerno mokraćne kiseline i može piti dovoljnu količinu tekućine za minimiziranje rizika za nastanak bubrežnih kamenaca (8 čaša) (32).

### Edukacija bolesnika

Edukacija bolesnika je važna za tijek i prognozu bolesti. Prehrana s malo purina može smanjiti razinu

urata za 10-15% (35), a liječenje komorbiditeta je važno zbog bolje kardiovaskularne prognoze (36).

Podaci ukazuju da je adherencija bolesnika za primjenu alopurinola neadekvatna i da bolesnici često prekinu uzimanje lijeka nakon 3 mjeseca ako nemaju simptoma, a

samo 30-60% bolesnika nakon godinu dana još uzima alopurinol (37,38,39). Od brzine smanjenja koncentracije urata važnije je konstantno održavanje ispod ciljne razine.

## Zaključak

Urični artritis je ozbiljna bolest koja vodi lošoj kvaliteti života, funkcionalnoj nesposobnosti s reperkusijama na fizičku aktivnost, emocionalni i socijalni status. Akutnu ataku gihta važno je brzo prepoznati i promptno otpočeti liječenje nesteroidnim antireumaticima, glukokortikoidima ili kolhicinom i inhibitorima interleukina-1 ako su indicirani i dostupni. Kronična terapija gihta predmnijeva prevenciju novih ataka redukcijom razine

urata. Zasad nema suglasja o liječenju asimptomatske hiperuricemije. Razinu urata lijekovima treba smanjivati u bolesnika s rekurentnim atakama gihta (2 ili više ataka godišnje), kroničnom artropatijom, tofima i bubrežnim kamencima. U praksi najčešće se koristi alopurinol a opcija u nekim zemljama je primjena urikozurika. Febuksostat i peglotikaza su novi lijekovi o kojima će biti govora drugdje.

## Literatura

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-328.
2. Richette P, Bardin T. Purine-rich foods: an innocent bystander of gout attacks? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1435-1436.
3. Tausche A-K, Jansen TL, Schröder H-E, Bornstein SR, Aringer M, Müller-Ladner U. Gout - Current Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:549-555.
4. Chen LX, Schumacher HR. Gout: can we create an evidence-based systematic approach to diagnosis and management? *Best Pract Res Clin Rheumatology* 2006;20:673-684.
5. Champion EW, Glynn RJ, De Labry LO. Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421-426.
6. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK. et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:331-334.
7. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372-1374.
8. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD006190.
9. Zhang W, Doherty M, Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-1324.
10. Mandell BF, Edwards NL, Sundy JS, Simkin PA, Pile JC. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: A roundtable discussion. *Clev Clin J Med* 2010;77(suppl.2):S2-S25.
11. Smith HS, Bracken D, Smith JM. Gout: Current Insights and Future Perspectives. *Journal of Pain* 2011;12:1113-1129.
12. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 38:411-419.
13. Ahern MJ, McCredie M, Reid C. et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1987;17:301-304.
14. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K. et al. High vs low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-1068.
15. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-1860.
16. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49:670-677.
17. Rakieh C, Conaghan PG. Diagnosis and treatment of gout in primary care. *Practitioner* 2011;255(1746):17-20,2-3.
18. McGill NW. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 2000;14:445-460.
19. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
20. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429-2432.
21. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kucel RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991;18:264-269.
22. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after su-

successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1056-1058.

23. van Lieshout-Zuidema MF, Breedveld FC. Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. *J Rheumatol* 1993;20:1383-1385.

24. Neogi T, George J, Rekhraj S, Struthers AD, Choi H, Terkeltaub RA. Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? *Arthritis Rheum* 2012;64:327-338.

25. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47:356-360.

26. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56.

27. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2001;60:981-983.

28. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M. et al Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum* 2011;63:412-421.

29. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647-1655.

30. Bardin T. Current management of gout in patients unresponsive or allergic to allopurinol. *Joint Bone Spine* 2004;71:481-485.

31. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64:2529-2536.

32. Schumacher HR, Chen LX. The practical management of gout. *Clev Clin J Med* 2008;75(suppl.5): S22-S25.

33. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis* 1998;57:545-549.

34. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf* 2008;31:643-665.

35. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-1103.

36. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:539-543.

37. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M. et al.: Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-966.

38. Neogi T, Hunter DJ, Chaisson CE, Allensworth-Davies D, Zhang Y. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *J Rheumatol* 2006;33:104-109.

39. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1490-1495.



Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## NOVI I NADOLAZEĆI LIJEKOVI ZA URIČNI ARTRITIS NEW AND EMERGING DRUGS FOR URIC ARTHRITIS

Simeon Grazio

### Sažetak

Urični artritis je jedan od najčešćih oblika artritisa u razvijenim zemljama. Unatoč tome čini se da je njegovo liječenje loše prvenstveno zbog ograničenja u medikamentoznom liječenju, nedostatku široko prihvaćenih strategija liječenja i podcjenjivanju važnosti same bolesti. Značajna proporcija napose starijih bolesnika s uričnim artritismom nemaju dobar odgovor ili ne podnose primjenu dostupnih lijekova. Svjedoci smo porasta prevalencije uričnog artritisa i napretka u razumijevanju njegove patofiziologije što je oboje doprinijelo povećanju zanimanja

znanstvenika i kliničara. U radu su prikazani novi lijekovi za urični artritis, koji djeluju putem različitih mehanizama: antagonisti interleukina (IL)-1 (anakinra, canakinumab, rilonacept) prekidaju simptome akutnog uričnog artritisa, febuxostat je novi selektivni inhibitor ksantinoxidaze, poli(etilen) glikol-urikaza je nedavno razvijeni urikolitik, kao i nekoliko novih urikozurika. Skupa s konceptom "liječenje prema cilju" s jasnim ciljnim vrijednostima serumskih urata, navedeni novi lijekovi će pomoći u skrbi za bolesnike s uričnim artritismom.

### Ključne riječi

canakinumab, febuxostat, Hrvatska, liječenje, polietilen glikol-urikaza, rilonacept, urični artritis

### Summary

Gout is one of the most common forms of arthritis in the developed countries. Nevertheless, it is poorly managed mainly due to limited options in drug treatment, lack of widely accepted treatment strategies and underestimation of the importance of the disease. A significant proportion of especially elderly patients with gout are either unresponsive to or intolerant of the use of currently available medications. In the past decade we are witnessing the rise in gout prevalence and improvement in our understanding of its pathophysiology which both led to

resurgence in scientist and clinician interest. Herewith are presented new medications for gout that act through different mechanism: anti-interleukin (IL)-1 drugs (anakinra, canakinumab, rilonacept) terminate the symptoms of acute gouty arthritis, febuxostat is a new selective xanthine oxidase inhibitor, poly(ethylene) glycol-uricase is a recently developed uricolytic as well as some new uricosuric agents. These innovatory drugs alongside with the concept of treat-to-target, with clear serum urate cut off, will help in the management of patients with gout.

### Keywords

canakinumab, febuxostat, Croatia, treatment, polyethylene glycol-uricase, rilonacept, gout

### Uvod

Urični artritis je reumatska bolest, karakterizirana upalom koja nastaje kao posljedica odlaganja kristala mononatrijevog urata u zglobovima, ali može imati posljedice na različite organe i organske sustave. Nakon akutnog napadaja, obično monoartritisa, ponavljajuće epizode artritisa nastaju u 62 % bolesnika nakon prve godine, u 16 % bolesnika između prve i druge godine, a u 11 % bolesnika nakon 2.-5. godine, te 6 % bolesnika nakon 5.-10. godine (1). Kronična hiperuricemija je najvažniji čimbenik rizika za urični artritis pa

je sniženje razinu serumskih urata ispod koncentracije koja dovodi do odlaganja kristala, odnosno točke saturacije (0,405 mmol/l; 6,8 mg/dL) temelj liječenja tih bolesnika (2). Preporuke za liječenje uričnog artritisa u sklopu multidisciplinarnog tima su od strane EULAR-a objavljene 2006. (3,4). Ukratko, sniženje razine mokraćne kiseline je potrebno u svih bolesnika koji imaju ponavljajuće napadaje uričnog artritisa, u bolesnika koji imaju kroničnu artropatiju, nakupine tofa, nefrolitijazu ili radiografske promjene povezane s gihtom. Ovo se

postiže sniženjem i stabilnom razinom serumskih urata ispod  $\leq 0,36$  mmol/l (6 mg/dL). Jednom kada se započne s takvom terapijom drži se da je ona doživotna. Terapijski cilj sniženja razine urata je prevencija akutnih napadaja artritisa, prevencija razvoja tofa i pomoć u njihovoj razgradnji, te prevencija razvoja kronične urične artropatije. Prema britanskim smjernicama da bi se postigao dovoljan negativni balans mase ciljna stabilna razina serumskih urata bi trebala biti i niža ( $\leq 0,30$  mmol/l) (5). Korelacija postizanja niske razine serumskih urata i uspješnog liječenja bolesnika s uričnim artritisom dio je koncepta liječenja prema cilju ("treat to target") (6). U pristupu bolesniku s uričnim artritisom uvijek treba voditi računa o modifikaciji čimbenika rizika kao što su inzulinska rezistencija, šećerna bolest, hiperlipidemija, debljina i arterijska hipertenzija. Kada postoji anamneza urolitijaze potrebno je postići odgovarajuću diurezu, primjerenim unosom tekućine, a u obzir dolazi razmotriti i mjere u cilju alkalizacije (7). Ono što se vrlo često preporuča je ishrana namirnicama koje sadržavaju nisku količinu purina. Međutim, stroga dijeta s niskom unosom purina dovodi samo do ograničenog smanjenja razine serumskih urata ( $\leq 0,10$  mmol/l ili 1,7 mg/dl) (5). Većina bolesnika u kojih je potrebno liječenje uričnog artritisa zahtijeva primjenu lijekova. Postoje 3 osnovne kategorije lijekova s ciljem sni-

### **Blokatori interleukina-1 (IL-1)**

Blokiranje IL-1 je novi koncept u liječenju akutnog uričnog artritisa. Objašnjenje učinka takve terapije se temelji na otkrićima o važnoj ulozi IL-1 $\beta$  u upalnom procesu. Naime, odlaganje kristala natrijeva urata je odgovorno za okidanje tipične upalne reakcije u zglobovima kroz aktivaciju monocita i makrofaga putem "toll-like" receptora i inflamasona, što rezultira pojačanom sekrecijom IL-1, kao ključnog citokina u tom patofiziološkom procesu.

#### **Anakinra**

U prvim istraživanjima inhibitor IL-1, anakinra spriječio je otpuštanje tog citokina kroz oba mehanizma (iz inflamasona i iz makrofaga putem mehanizma ovisnog o "toll-like" receptorima) (12). U otvorenoj pilot studiji anakinra (100 mg dnevno) se pokazala učinkovitom u sprečavanju akutnih napadaja artritisa uz dobru podnošljivost, a bol je nakon 3 injekcije smanjena prosječno za 79%, dok je kompletno povlačenje simptoma nađeno u 9 od 10 bolesnika (13). Iako pokazuje dobar kratkotrajni učinak u "case" seriji od 10 bolesnika, nakon prekida primjene lijeka ponovni napadaji artritisa su bili česti (9 od 10 ispitanika) (14).

#### **Canakinumab**

Canakinumab (ACZ 885) je potpuno humano monoklonsko protutijelo, dugog poluživota koje neutralizira aktivnost humanog IL-1 $\beta$  što dovodi do inhibicije signali-

ženja razine mokraćne kiseline koji djeluju na različitim stupnjevima stvaranja urata i njihovog degradacijskog puta: urikozurici (povećavaju bubrežno izlučivanje urata), urikostatici (smanjuju stvaranje urata) i urikolitici (razgrađuju urate) (8).

Odabir lijeka koji rezultira hipouricemijom najviše ovisi o dominantnom patofiziološkom uzroku hiperuricemije, o podnošljivosti lijeka, ali i o komorbiditetima (1). U retrospektivnoj analizi baze podataka 807 bolesnika nađeno je da je više od 90% bolesnika imalo jednu ili više kontraindikacija za primjenu nesteroidnih antireumatika (NSAR), 95% kontraindikaciju za primjenu glukokortikoida, a najmanje 50% njih kontraindikaciju za primjenu kolhicina (9). U SAD-u 4,2% bolesnika koji se liječe imaju refraktorni kronični artritis, uznapredovali oblik artritisa koji se ne može kontrolirati standardnim lijekovima (10). Osim toga oko 20% bolesnika koji uzimaju najčešće primjenjivani urokostatik, alopurinol imaju nuspojave, a 5% njih zbog toga prekida terapiju, dok je rijetka, ali po život opasna nuspojava hipersenzitivni sindrom (11). Stoga, postoji potreba za razvojem novih lijekova u cilju proširenja izbora u učinkovitijem liječenju bolesnika s uričnim artritisom, u čemu je u zadnjih nekoliko godina postignuti značajni napredak. Slijedi prikaz takvih lijekova, od kojih za tu indikaciju niti jedan nije registriran u Hrvatskoj.

zacije IL-1 $\beta$  i supresije upale (15). Lijek je pokazao učinkovitost u maloj studiji bolesnika s reumatoidnim artritisom i s kriopirinom-povezanim periodičkim sindromom te je u SAD-u i u Švicarskoj odobren za liječenje Muckle-Wellsovog sindroma i familijarnoga autoinflamatornog sindroma povezanog s hladnoćom (15). U fazi 2 studije u kojoj je ispitivana odgovarajuća doza canakinumaba primijenjen je u bolesnika s rezistentnim uričnim artritisom i to kao jednokratna intramuskularna doza od 10, 25, 50, 90 i 120 mg. Rezultati su pokazali smanjenje bolova proporcionalno primijenjenoj dozi (16). Tako je najviša doza canakinumaba rezultirala je značajno većim smanjenjem boli u odnosu na primjenu triamcinolon-acetata i to nakon 24h, 48h, 72h te 4, 5 i 7 dana nakon primjene. U dvije mutlitcentrične 12-tjedne studije (Beta-relieved, Beta-relieved II), 416 bolesnika s akutizacijom uričnog artritisa je bilo randomizirano na canakinumab 150 mg potkožno ili triamcinolon-acetat 40 mg, intramuskularno. Rezultati su pokazali superiornost canakinumaba, što je održano i u 12-tjednom nastavku istraživanja. Srednja vrijednost boli mjerena na vizualnoj analognoj skali (VAS) nakon 72h bila je niža u bolesnika liječenih canakinumabom u odnosu na one liječene triamcinolonom (25 mm/35,7 mm; razlika -10,7mm; 95% CI -15,4 do -6,0;  $p < 0,0001$ ). Također, zapažena je manja bolna osjetljivost i otekline zglobova u skupini na canakinumabu (OR=2,16 prema 2,74;

za oboje  $p \leq 0,01$ ), kao i značajnije smanjene srednje vrijednosti CRP ( $p \leq 0,001$  kod 72h i 7 dana od primjene). Canakinumab je odgodio vrijeme do novog napadaja artritisa, te je u odnosu na triamcinolon u vrijeme trajanja početnog dijela studije smanjio rizik za nove napadaje za 62% (HR=0,38; 95% CI 0,26-0,57) a kroz cijelo 24-tjedno razdoblje za 56% (HR=0,44; 95% CI 0,32-0,60; za oboje  $p \leq 0,0001$ ) (17). Kroz 24-tjedno razdoblje nuspojave su zabilježene u 66,2% bolesnika liječenih canakinumabom i u 52,8% bolesnika liječenih triamcinolonom, a od toga je ozbiljnih nuspojava bilo 8%, odnosno 3,5%. Nuspojave koje zaslužuju pozornost u skupini bolesnika na canakinumabu uključuju infekcije, neutropeniju i trombocitopeniju.

### Rilonacept

Rilonacept (IL-1 Trap) je dimerički fuzijski protein, odnosno solubilni receptor antagonost, koji se sastoji od ekstracelularne domene humanog receptora IL-1 i FC domene humanog IgG koja veže i neutralizira IL-1. U obliku tjednih potkožnih injekcija (prvi dan 320 mg, a potom jednom tjedno 160 mg) za sada ima službene indikacije u SAD-u kao i canakinumab.

U dvostruko-slijepoj studiji faze 2 odrasli bolesnici s hiperuricemijom i uričnim artritisom su, dok su započinjali terapiju alopurinolom (300 mg dnevno, titrirano do postizanja serumske koncentracije urata manje od 0,360 mmol/l) randomizirani na rilonacept jedan put tjedno (doza zasićenja 320 mg, a nakon toga 160 mg tjedno) ili placebo, (18). Srednji broj ponovnih napadaja artritisa (primarni ishod) nakon 12 tjedana bio je značajno manji u skupini bolesnika liječenih rilonaceptom u odnosu na placebo-skupinu (0,15 [6 napadaja] prema 0,79 [33 napadaja];  $p = 0,0011$ ). Smanjenje kliničke pojave artritisa zamijećeno je već 4 tjedna nakon početka liječenja ( $p = 0,007$ ), proporcija bolesnika koji su imali recidive tijekom 12 tjedana bio je, također, niži u rilonacept-skupini u odnosu na placebo-skupinu (14,6% prema 45,2%;  $p = 0,0037$ ). Nuspojave su bile slične u obje promatrane skupine, a najčešće su bile infekcije (14,6% u skupini na rilonaceptu i 26,2% u placebo skupini), kao

i mišićno-koštani poremećaji (14,6% prema 21,4%), iako nisu zabilježene ozbiljne infekcije niti smrtni slučajevi. Više je bolesnika liječenih rilonaceptom završilo primarnu 12-tjednu evaluaciju (98% u odnosu na 79% u placebo skupini;  $p = 0,015$ ) (18).

Rezultati triju studija faze 3 pokazali su da rilonacept u dozi od 160 mg jedan put tjedno smanjuje stopu akutnih napadaja gihta za 69,2%, a u dozi od 80 mg za 62,3% u odnosu na placebo (19). U zajedničkoj analizi jedne studije faze 2 i tri randomizirane kontrolirane studije faze 3, tjedne potkožne injekcije rilonacepta 80 mg ( $n = 162$ ) ili 160 mg ( $n = 1191$ ), ili placeba ( $n = 533$ ) primijenjene u bolesnika s rizikom za pojavom akutnih napadaja tijekom početka terapije s ciljem snižavanja vrijednosti serumskih urata, pokazano je da je stopa ozbiljnih infekcija bila niska. Najčešća nuspojava je bila kožna reakcija na mjestu primjene lijeka i to s višim rizikom kod primjene više doze lijeka (20).

Radi se o lijeku koji suprimira imunološki sustav što može dovesti do povišenog rizika za razvoj tumorskih stanica, a tijekom liječenja rilonaceptom u kliničkim studijama 6 bolesnika je oboljelo od malignih bolesti u odnosu na niti jednoga koji su bili na placebo. Stoga je odbor savjetnika Američke agencije za hranu i lijekove (eng. skr. FDA) u svibnju 2012. zaključio da dobrobiti rilonacepta, koji bi se primjenjivao u cilju prevencije recidiva napadaja artritisa, a uz neki od lijekova za sniženje razine serumskih urata, nije tolika da bi opravdala potencijalne rizike u neselecioniranoj populaciji bolesnika s gihtom (21). Iako su lijekovi koji interferiraju s IL-1 $\beta$  signalizacijom značajan terapijski pomak u liječenju uričnog artritisa potreban je oprez, jer kliničko iskustvo s ovakvim lijekom u bolesnika s reumatoidnim artritisom sugerira da njihova uporaba može biti povezana s povišenim rizikom za infekcije (22). Do koje mjere se to može pripisati komorbiditetima koji su relativno česti u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije poznato. Visoka cijena u odnosu na tradicionalne lijekove za liječenje akutnog kristaliničnog artritisa, također je potencijalna zapreka u široj primjeni tih lijekova.

## Urikostatiki

### Febuksostat

Febuksostat je novi nepurinski selektivni inhibitor ksantin-oksidadze. Inhibira reduciranu i oksidiranu formu ksantin-oksidadze, što je prednost pred alopurinolom, jer se oksipurinol slabo veže za oksidiranu formu i može biti istisnut tijekom reoksidacije molibdenskog kofaktora (23,24). Osim toga, febuksostat strukturno nije sličan purinu ili pirimidinu, ne interferira s drugim enzimima metaboličkog puta, već je selektivan upravo za ksantin-oksidadzu (25). Apsolutna bioraspodivnost febuksostata je nepoznata, ali se apsorbira oko 84% lijeka (26). U visokom postotku se veže za proteine plazme (99%) i ima umjere-

nu distribuciju u volumenu od 0,7 l/kg, dok mu je vrijeme poluživota 5-8 sati (26). Primarno se izlučuje putem jetre, a od 22-44% doze prolazi konjugaciju putem uridin-difosfat-glukoronil transferaze (UDPGT) enzima što dovodi do stvaranja acil-glukoronid metabolita. Do 8% primijenjene doze prolazi oksidaciju djelovanjem citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C8, 2C9 što rezultira proizvodnjom aktivnih metabolita 67M-1, 67M-2 i 67M-4. Samo 1-6% lijeka se nepromijenjeno izlučuje urinom (26). Studija primjene različitih doza u zdravih dobrovoljaca pokazala je smanjenje razine serumskih urata za 25-76%, a proporcionalno dozi do one maksimalne od 120 mg, na-

kon čega se dostiže farmakodinamički plato (27). Dvije studije u bolesnika sa zatajenjem bubrega potvrdile su da nije potrebna prilagodba doze febeksostata kod blage do umjereno smanjene funkcije bubrega, dok nije proučavan u bolesnika s teškim i terminalnim zatajenjem bubrega (28,29). U studiji bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem funkcije jetre razlika učinkovitosti od 14-15% u odnosu na osobe bez zatajenja nije klinički značajna, te se drži da dozu febeksostata u tih bolesnika ne treba prilagođavati (Child-Pugh stupnjevi A i B) (8).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo-kontroliranoj multicentričnoj studiji faze 2 proučen je učinak febeksostata 40, 80 i 120 mg u odnosu na placebo (23). Febeksostat je doveo do brzoga i trajnoga sniženja razine serumskih urata u višem postotku bolesnika primjenom svih terapijskih doza lijeka u odnosu na placebo ( $p < 0,01$  za svaku usporedbu za placebo). Osim ciljne razine (6 mg/dL; 0,360 mmol/l), značajno više bolesnika na febeksostatu je postiglo razinu serumskih urata manju od 4 mg/dl kao i 5 mg/dl u usporedbi s placebom nakon 28 dana primjene ( $p < 0,05$  za svaku usporedbu s placebom). Kasnijom analizom je utvrđeno da su bolesnici s najvišim početnim vrijednostima serumskih urata najrjeđe postizali ciljanu razinu primjenom 40 mg lijeka u odnosu na 80 mg ili 120 mg (p vrijednosti nisu iznesene).

Febeksostat je bio uspoređen s alopurinolom u tri studije faze 3: FACT (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial) (30), APEX (Allopurinol- and Placebo-controlled Efficacy Study of febuxostat) (31) i CONFIRMS (The CONFirmation of Febuxostat in Reducing and Maintaining Serum urate) (32). U svim studijama proporcija bolesnika liječenih febeksostatom koji su dostigli koncentraciju urata ispod ciljane razine (6 mg/dl) je bila značajno viša u odnosu na bolesnike koji su primali alopurinol. Tako je u 52-tjednoj FACT studiji usporedbe febeksostata 80 mg, febeksostata 120 mg i alopurinola do 300 mg najveće smanjenje serumske razine urata postignuto u bolesnika koji su dobivali febeksostat 120 mg ( $p < 0,001$ ) iako je više bolesnika u toj skupini i prekinulo liječenje ( $p < 0,003$ ). Primarni ishod dostignut je u 53% bolesnika koji su uzimali febeksostat 80 mg, u 62% onih koji su uzimali febeksostat 120 mg i samo u 21% ispitanika koji su uzimali alopurinol (30). U APEX i FACT studiji provedena je profilaksa primjenom naproksena 250 mg, dva puta dnevno ili kolhicina 0,6 mg dnevno kroz prvih 8 tjedana liječenja, a incidencija ponovnih napadaja artritisa bila je najviša tijekom prva 4 tjedna po prekidu profilakse (33). U CONFIRMS studiji profilaksa recidiva artritisa je bila provedena kroz cijelo 6-mjesečno razdoblje trajanja studije i u toj studiji nije zamijećen porast incidencije napadaja, već njihov stalni pad (34). Direktna usporedba učinkovitosti febeksostata i alopurinolu ograničena je činjenicom da doza doza alopurinola u svim studijama nije mogla biti viša od 300 mg dnevno.

I dugoročne studije su potvrdile učinkovitost febeksostata. U FOCUS studiji (Febuxostat Open-label Clinical trial of Urate lowering efficacy and Safety), koja je 5-godišnji produžetak studije faze 2, ukupno 116 bolesnika je nastavilo uzimati febeksostat, s tim da je titracija doze od 40, 80 ili 120 mg dnevno bila dopuštena u prvih 26 tjedana, dok je nakon toga doza lijeka bila stabilna (35). U prva 4 tjedna primjenjivan je kolhicin u dozi od 0,6 mg 2 puta dnevno. Slično prethodnim studijama primarni ishod je bio postizanje i zadržavanje razine serumskih urata niže od 6 mg/dl, a sekundarni ishodi ukupni postotak smanjenja razine serumskih urata u odnosu na početnu vrijednost kao i proporcija bolesnika koji su dostigli koncentraciju manju od 5 mg/dL i manje od 4 mg/dl. Palpabilni tofi bili su prisutni u 22% bolesnika. Većina bolesnika je nastavila uzimati febeksostat u dozi od 80 mg dnevno. Proporcija bolesnika koji su dostigli razinu urata nižu od 6 mg/dl u bilo kojoj dozi febeksostata je u 1. do 4. godini studije bila 78%, 76%, 84% odnosno 90%, dok je srednji postotak smanjenja razine serumskih urata u bolesnika kroz 2 godine ili duže bio je gotovo 50% u odnosu na početnu vrijednost. Studiju je ukupno završilo 58 bolesnika, od toga njih 54 (93%) je dostiglo ciljanu razinu serumskih urata, dok su u većine bolesnika s tofima isti nestali. Nije bilo značajnog odnosa funkcije bubrega i učinkovitosti sniženja razine urata. Jedan od isključivih kriterija je bio nedavanje lijeka osobama koji konzumiraju više od 14 alkoholnih pića tjedno.

Druga dugotrajna studija je EXCEL (FEbuXostat/ allopurinol Comparative Extension Long-term), a uključila je bolesnike koji su završili FACT ili APEX studiju (11). U početku su svi bolesnici dobivali febeksostat 80 mg dnevno, nakon čega je protokol modificiran u smislu randomizacije bolesnika na otvorenu fazu studija primjenom febeksostata 80 mg, febeksostata 120 mg ili alopurinola. Kao i u APEX studiji većina bolesnika je uzimala alopurinol 300 mg dnevno, ali je, zbog poremećaja bubrežne funkcije, u 8 bolesnika doza snižena na 100 mg dnevno. Režim liječenja mogao se mijenjati shodno diskrecijskom mišljenju istraživača kroz prvih 6 mjeseci, a bolesnici koji su imali razinu serumskih urata višu od 6 mg/dl nakon 6 mjeseci liječenja su isključeni iz studije. Primarni ishod bio je postizanje razine serumskih urata niže od 6 mg/dl na svakoj viziti, a druge mjere učinkovitosti su uključile postotak smanjenja razine serumskih urata u odnosu na početnu vrijednost, veličinu i broj palpabilnih tofa, te učestalost napadaja gihta koji zahtijevaju liječenje. Niti jedna p vrijednost ili indikatori statističke značajnosti nisu dati za bilo koju mjeru učinkovitosti ili podnošljivosti. Barem jedan palpabilni tof imalo je 20% bolesnika, a većina bolesnika (98%) je imala urednu bubrežnu funkciju. Od ukupno 1086 bolesnika njih 39% je prestalo sa studijom do kraja 3. godine, a najčešću uzrok tome su bili gubitak u praćenju (8,3%). Dok je bila do-



zvoljena titracija lijeka velika većina bolesnika je uzimala febeksostat u dozi 80 mg dnevno, iako je bio povećan broj bolesnika u skupini na dozi od 120 mg (od 291 do 388 bolesnika nakon 6 mjeseci). Od 145 bolesnika koji su uzimali alopurinol na početku samo 92 ih je ostalo na stabilnoj dozi nakon 6 mjeseci. Nakon prvog mjeseca liječenja 81 % bolesnika liječenih febeksostatom dozom 80 mg i 87 % njih dozom 120 mg je dostiglo primarni ishod, a samo 46 % bolesnika liječenih alopurinolom. Tijekom trajanja studije 80 % i više bolesnika liječenih febeksostatom je imalo serumsku razinu urata nižu od 6 mg/dl. U skupini bolesnika liječenih alopurinolom nakon 12 mjeseci ciljnu razinu urata postiglo je 82 % bolesnika, što se, međutim, odnosi samo na one koji su stalno bili na terapiji alopurinolom. Srednji postotak smanjenja razine serumskih urata na zadnjoj viziti bio je u skupini za febeksostat 80 mg 47 %, u skupini za febeksostat 120 mg 53 %, a za alopurinol 32 %. Značajno viši postotak bolesnika liječenih febeksostatom je imao smanjenje veličine i broja tofa, kao i potpunog nestanka istih (8).

Kako su žene netipični, pa često i neprepoznati bolesnici s uričnim artritismom zanimljivo je bilo vidjeti kakav je učinak febeksostata u toj skupini. U retrospektivnoj post-hoc analizi obrađeni su podaci iz 3 randomizirane kontrolirane studije usporedbe liječenja bolesnika s uričnim artritismom primjenom febeksostata, alopurinola ili placeba. Na uzorku od 222 bolesnice nađeno je da je febeksostat u dozi od 80 mg češće nego alopurinol u dnevnoj dozi 100, 200 ili 300 mg snižava razinu serumskih urata ispod 6 mg/dl. U usporedbi s muškarcima iz navedenih studija žene su bile starije (srednja dob 62 godine prema 52 godine), veće tjelesne težine (srednji BMI 36 kg/m<sup>2</sup> prema 33 kg/m<sup>2</sup>) i manje su konzumirale alkohol (37,6 % u odnosu 69 %). Također, imale su duže trajanje uričnog artritisa (12 prema 8 godina) i rjeđe su imale arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, hiperlipidemiju ili bubrežnu insuficijenciju. Proporcija bolesnica koje su dostigle ciljanu razinu serumskih urata na zadnjoj viziti je bila viša u svakoj od skupina liječenih febeksostatom u odnosu na skupinu liječenu alopurinolom. Također, postotak sniženja razine serumskih urata je bio značajno veći u skupini na febeksostatu (80 mg i 120 mg) u odnosu na alopurinol ( $p < 0,001$  i  $p = 0,006$ ) (36).

U post-hoc analizi rezultata CONFIRMS studije, željelo se utvrditi učinkovitost febeksostata u osoba dobi  $\geq 65$  godina. Od sveukupno 2269 bolesnika njih 374 je bilo navedene dobi. Febeksostat u dozi od 80 mg i 40 mg bio je značajno učinkovitiji u dostizanju primarnoga ishoda (sniženje razine urata manje od 6 mg/dl) u odnosu na alopurinol 200 ili 300 mg (82 % prema 61,7 % prema 47,3 %;  $p < 0,001$ ). U bolesnika s blagim do umjerenim bubrežnim zatajenjem značajno veće smanjenje razine urata je nađeno u onih liječenih febeksostatom 40 mg (61,6 %

i febeksostatom 80 mg (82,5 %) u usporedbi s alopurinolom (46,9 %). Osim toga, postotak srednjeg sniženja koncentracije serumskih urata prema početnim vrijednostima je u skupini bolesnika na febeksostatu bilo značajno veći u odnosu na bolesnike liječene alopurinolom (37).

Općenito, u studijama s febeksostatom nuspojave su bile slične u svim skupinama bolesnika. U udruženoj analizi tri kliničke studije faze 3 najčešće nuspojave febeksostata su bile povišenje razine jetrenih enzima (5,4 %), osip (1,2 %), mučnina (1,1 %) i artralgijske (0,8 %) (30,31,38). U APEX studiji febeksostat u dozi od 240 mg dnevno bio povezan sa češćim proljevima i vrtoglavicama, dok je incidencija arterijske hipertenzije bila povišena i u skupini koja je primala febeksostat 80 mg dnevno (31). U FACT studiji su povišene razine jetrenih enzima i osip bili najčešći uzrok prekida primjene febeksostata (30). U CONFIRMS studiji osip, povišenje jetrenih enzima i proljevi su bili općenito slični u skupinama bolesnika koji su uzimali febeksostat ili alopurinol, a slični su bili postotci bolesnika koji su prijevremeno prekinuli uzimanje lijeka zbog nuspojava (6,5 do 8,5 %) (32). Općenito udruženi rezultati o najčešćim nuspojavama za febeksostat (80 mg i 120 mg) i alopurinol pokazali su sličnu stopu glede: povišenja jetrenih enzima (4,6-6,6 % prema 4,2 %), mučnine (1,1-1,3 % prema 0,8 %), artralgijske (0,7-1,1 % prema 0,7 %), i osipa (0,5-1,6 % prema 1,6 %). Iako se ne pojavljuju u individualnim studijama, bilo je slučajeva kardiovaskularnih tromboemboličkih incidenata (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) i to u višoj stopi za febeksostat (0,74/100 bolesnika-godina), nego u skupini bolesnika liječenih alopurinolom (0,60/100 bolesnika-godina). Međutim, direktna uzročno-posljedična veza nije utvrđena i te razlike nisu bile statistički značajne, iako je na temelju tih podataka FDA naložio daljnje studije s ciljem da se utvrdi eventualni tromboembolijski rizik kod primjene febeksostata u usporedbi s alopurinolom. Proizvođač preporuča praćenje jetrenih enzima 2 i 4 mjeseca nakon početka primjene febeksostata, te periodički nakon toga (26). Febeksostat može poremetiti metabolizam ovisan o ksantin-oksidazi za lijekove kao što su teofilin, azatriopin, merkaptopurin i didanosin, pa treba izbjegavati istovremenu primjenu febeksostata s navedenim lijekovima. Febeksostat se može primijeniti uz hranu i antacide bez značajnog učinka na terapijski odgovor. Metabolizam febeksostata je široko raspoređen između UDPGT i CYP enzima, pa to smanjuje rizik interakcija s lijekovima koji mogu inhibirati ovaj enzimski sustav. Stoga, febeksostat ima, općenito, niski potencijal interakcije s drugim lijekovima. Ne remeti farmakokinetiku indometacina, naproksena i kolhicina, niti ovi lijekovi značajnije djeluju na njegovu farmakokinetiku što je važno zbog mogućnosti istovremene primjene ovih lijekova s febeksostatom u smislu sniženja rizika za akutizaciju uričnog artritisa.

FDA je odobrio primjenu febeksostata u dozi od 40 mg dnevno, a ako se nakon 2 tjedna ne postigne razina urata ispod 6 mg/dl doza se povisuje do maksimalno 80 mg. Iako je pokazala učinkovitost i relativno nisku toksičnost nije odobrena doza lijeka od 120 mg dnevno. Uskoro se očekuje registracija lijeka i u Hrvatskoj.

Na temelju svega navedenog može se zaključiti da postoje jasni dokazi da febeksostat učinkovito snizuje razinu serumskih urata i da ima usporedivi terapijski profil i podnošljivost s alopurinolom, dok su umjereni dokazi da liječenje febeksostatom može pomoći u smanjenju in-

cidencije napadaja uričnog artritisa kao i broja i veličina tofa (39). Liječenje febeksostatom bi trebalo započeti s dozom od 40 mg/dnevno, što se može povisiti do 80 mg/dnevno nakon najmanje 2 tjedna primjene s ciljem postizanja razine serumskih urata manje od 0,360 mmol/l (6 mg/dL). Febeksostat je učinkovita alternativa alopurinolu poglavito u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, jer se njegova doza ne treba u tom slučaju smanjivati. Ako se pojave znakovi toksičnosti febeksostat treba odmah prekinuti, a važno je napomenuti da se alopurinol i febeksostat ne primjenjuju u kombinaciji (6).

## Urikolitici

Većina sisavaca ima enzim uričnu oksidazu koji katalizira pretvorbu mokraćne kiseline u 5-hidroksi-izourat i hidrogen peroksid. Gen humane urikaze je doživio dvije odvojene mutacije što je rezultiralo poremećajem u transkripciji tog gena, te zbog toga ljudi i viši sisavci zadržavaju sol, imaju veću inteligenciju i povećanu antioksidativnu aktivnost (40). Djelovanjem urikaze urati se pretvaraju u allantoin koji je 10 puta topljiviji i bolje se izlučuje iz organizma. Na toj su osnovi razvijeni lijekovi prvenstvenim s ciljem djelovanja na već stvorene nakupine kristala urata.

### Razburikaza

Lijek razburikaza (rekombinantna urikaza) je razvijen 1996. rekombinantnom DNK tehnikom iz genetski modificiranog soja *Saccharomyces cerevisiae*. Učinkovitost razburikaze je dokazana u prevenciji i liječenju sindroma lize-tumora i to u dozi od 0,20 mg/kg tjelesne težine, kroz 5-7 dana (41). Međutim, imunogeničnost i razvoj protutijela kompromitira njezinu učinkovitost za što je rizik povećan ponavljajućom primjenom lijeka. Glede učinkovitosti razburikaze u gihtu do sada je provedena jedna mala studije koja je usporedila mjesečno i dnevno davanje lijeka (42). Nakon 6 mjesečnih infuzija snižena je serumska razina mokraćne kiseline ( $p=0,001$ ). Dnevne infuzije nisu dovele do značajnijeg smanjenja razine urata, uz istovremeno povećanje incidencije hipersenzitivnosti.

### Polietilenglikol-urikaza (Peglotikaza)

Pegilirana forma kovalentne veze proteina i PEG ima prednosti duljega poluživota u odnosu na razburikazu (2 tjedna prema 19 sati), a i imunogeničnost mu je manja. Peglotikaza se bolje podnosi primjenjena intravenski nego putem potkožnih injekcija, a postinfuzijska aktivnost urikaze raste linearno do doze od 8 mg što se očituje bržim, značajnijim i dugotrajnijim sniženjem vrijednosti serumskih urata (43). Peglotikaza smanjuje ili eliminira izlučivanje mokraćne kiseline što je potencijalno atraktivno za liječenje bolesnika s nefrolitijazom. Studija faze 2 pokazala je da je najučinkovitija doza lijeka od 8 mg primijenjeno svaka 2 tjedna, a stvaranje protutijela nije toliko da bi ograničilo primjenu niti značajno povisuje stopu nuspojava (44). U 6-mjesečnoj placebo-

kontroliranoj studiji primjena peglotikaze 8 mg svaka 2 tjedna dovela je do litičkog smanjenja tofa u 40 % bolesnika na kraju studije. Međutim, 58 % bolesnika nije odgovorilo u vezi prethodno definirane ciljne razine urata od 0,36 mmol/l (80 % tijekom mjeseca 3 i 6), vjerojatno zbog stvaranja protutijela. Osim toga, 26-31 % bolesnika je imalo infuzijske reakcije, a 77 % je imalo recidive napadaja artritisa (45). Udruženi rezultati dvije placebo-kontrolirane randomizirane studije bolesnika s uričnim artritismom koji nisu zadovoljavajuće reagirali na konvencionalno liječenje pokazali su da je primjena peglotikaze rezultirala kompletnim odgovorom u smislu 100 %-tne redukcije područja tofa u 40 % bolesnika koji su primali lijek u dvotjednim intervalima i u 21 % njih koji su lijek primali jednom mjesečno, a samo u 7 % onih koji su dobivali placebo (2-tjedna primjena vs. placebo  $p=0,002$ , mjesečna primjena vs. placebo  $p=0,2$ ). Sniženje serumске razine urata na manje od 0,36 mmol/l je postignuto u 42 % (dvotjedna primjena) i 35 % bolesnika (mjesečna primjena), a u niti jednog bolesnika na placebo (46). Protutijela na peglotikazu su bila povezana s oslabljenim odgovorom na terapiju i višim rizikom na infuzijske reakcije. Sve više istraživanja koja se odnose na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u bolesnika s uričnim artritismom pokazuje potrebu za boljom skrbi i poboljšanjem njihovog zdravlja. Rezultati dviju 6-mjesečnih randomiziranih kontroliranih studije faze 3 pokazali su i da nakon 25 tjedana srednje poboljšanje stupnja bolesnikove globalne ocjene boli, vrijednosti HAQ-a i Pain Catastrophizing Scale (PCS) bilo statistički značajno više iznad minimalne klinički značajne razlike u skupini bolesnika liječenih peglotikazom u dvotjednim intervalima, u odnosu na vrlo malu ili nikakvo poboljšanje u navedenim parametrima u bolesnika u kojih je primjenjivan placebo. Statistički značajno poboljšanje veće ili jednako minimalnoj klinički značajnoj razlici je zamijećeno i u 6 od 8 domena generičkog upitnika SF-36. Osim značajnog poboljšanja u bolesnikovoj globalnoj procjeni, vrijednostima HAQ-a i PCS primjena peglotikaze jedanput mjesečno rezultirala je pozitivnim promjenama u 3 domene upitnika SF-36 (47). Rezultati koji se odnose na

smanjenje recidiva akutnih napadaja za peglotikazu su ograničene vrijednosti, jer su se pojavljivali unatoč profilaksi kolhicinom i NSAR, dok infuzijske reakcije mogu nastupiti unatoč preterapijskoj primjeni antihistaminika i glukokortikoida (46). Događaji povezani s infuzijom peglotikaze uključuju i mučninu, povraćanje, vrtoglavice, respiratorne simptome, mijalgije i osip, ali slučajevi anafilaksije nisu bile zabilježeni (43). Kod primjene peglotikaze preporuča se monitorirati razine serumskih urata prije infuzije lijeka i razmotriti mogućnost prekida liječenja ako razina urata bude iznad 0,36 mmol/l (6 mg/dl), napose kada se nađu dvije uzastopne vrijednosti iznad navedene. Peglotikazu ne smiju primati bolesnici s deficijencijom glukoza-6-fosfat-dehidrogenazom zbog povišenog rizika za methemoglobinemiju i hemoli-

### Urikozurici

Identifikacija URAT-1 i GLUT-9 transportera je potaknula razvoj lijekova koji djeluju na razini metabolizma u bubregu. Lesinurad (RDEA594) je inhibitor transportera urata (URAT-1) koji je u usporedbi s placebom pokazao učinkovitost u smislu smanjenja razine urata u studiji faze 2 (51). Ovaj lijek koji blokira reapsorpciju urata u proksimalnim tubulima bubrega bio bi, zbog manje potencijalnih interakcija, pogodan kao alternativa probenecidu, ali i za one bolesnike koji ne podnose ili nisu imali zadovoljavajući učinak na primjenu alopurinola. U bolesnika u kojih je primijenjen lesinurad (200-400 mg dnevno) koncentracija serumskih urata snizila

### Dijetetske mjere

U recentnoj randomiziranoj ukrižnoj studiji istražena je učinkovitost mliječnih proizvoda i to kravljeg mlijeka i sojinog mlijeka na koncentraciju serumskih urata. Nađeno je da neprerađeno kravlje mlijeko smanjuje razinu urata za 10% (mjereno 3 sata nakon konzumacije) (54). U kontroliranoj studiji istih autora koja je

### Zaključak

Koncept liječenja prema cilju, utvrđen s jasnim razinama serumskih urata, omogućuje liječnicima i bolesnicima uspješno praćenje liječenja bolesnika s uričnim artritismom. Zadnjih nekoliko godina razvijeni su novi lijekovi različitih mehanizama djelovanja, od kojih se za neke uskoro očekuje registracija i u Hrvatskoj. Time će se dobiti veće

### Literatura

1. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs* 2004; 64:2399-416.
2. Li-Yi J, Clayburne G, Sieck M. i sur. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001;28:577-80.

tičku anemiju, a oprez je potreban i u bolesnika s težim kardiovaskularnim bolestima. Potrebna su poboljšanja u protuupalnoj strategiji za bolju prevenciju protutijela na peglotikazu što bi dovelo do održane učinkovitosti i moguće prevencije recidiva napadaja artritisa. Najvažnije ograničenje u primjeni peglotikaze, osim sigurnosnog profila, je svakako visoka cijena lijeka (48).

Zaključno, prema do sada dostupnim podacima peglotikaza bi mogla imati značajnu ulogu kao prvenstveno premostna terapija u bolesnika koji imaju refrakterni i/ili rezistentni urični artritis udružen s tofima, a prije prebacivanja na neki drugi lijek kao održavajuću terapiju (49,50). Bolesnici, kandidati za liječenje peglotikazom se trebaju uputiti liječnicima s iskustvom u primjeni tog lijeka (6).

se između 30-46% (49). Podaci iz studije faze 2 istoga lijeka gdje je lesinurad (RDEA594) kombiniran s alopurinolom pokazali su da ta kombinacija može biti bolja u smislu smanjenja razine urata u odnosu na sam alopurinol (52). Lesinurad ima dobar sigurnosni profil.

Tranilast, novi lijek koji inhibira URAT-1 i GLUT-9, je bio evaluiran u studiji faze 2 i to u kombinaciji s alopurinolom, te je pokazao zadovoljavajući učinak (kombinacija je nazvana NU1618) (53).

Razvoj navedenih urikozurika je još u ranoj fazi da bi se mogle dati preporuke o njihovoj primjeni, kao monoterapije ili u kombinaciji.

uslijedila rezultati sugeriraju da obrano mlijeko obogaćeno glikomakopeptidima ili ekstraktom mliječne masti značajno smanjuju rizik od pogoršanja uričnog artritisa u smislu akutnih napadaja (55). Osim toga, u meta-analizi je potvrđeno da dodaci C vitamina značajno smanjuju serumsku razinu urata (56).

mogućnosti liječenja bolesnika s uričnim artritismom, uz prijedlog potrebni individualizirani pristup. Unatoč tome glavna praktična prepreka uspješnijeg liječenja bolesnika s uričnim artritismom je promjena percepcije liječnika i bolesnika od prvenstveno akutnog bolnog stanja do sagledavanja bolesti kao kronične i potencijalno onesposobljavajuće.

3. Zhang W, Doherty M, Bardin T. i sur.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ES-CISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.



4. Zhang W, Doherty M, Pascual E. i sur. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
5. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M. i sur. za Britansko reumatološko društvo i Britanske zdravstvene profesionalce. Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2008;46:1372-4.
6. Hamburger M, Baraf HSB, Adamson TC III. i sur. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Phys Sportsmed* 2011;39(4):98-123.
7. Reinders MK. Recent developments in the treatment of gout. *Eur Musculoskel Rev* 2012;7:125-8.
8. Love AL, Barrons R, Veverka A, Snider M. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacother* 2010;30(6):594-608.
9. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH. i sur. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med* 2011;124(2):155-63.
10. Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE. i sur. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res* 2010;26:2813-21.
11. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA. i sur. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009;36:1273-82.
12. McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S. i sur. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1683-4.
13. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
14. Chen K, Fields T, Mancuso CA, Bass AR, Vasanth L. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:210-4.
15. Dhimolea E. Canakinumab. *MAbs* 2010;2(1):3-13.
16. So A, De MM, Pikhlak A. i sur. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3064-76.
17. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T. i sur. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* Epub 14. svibnja 2012 doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.
18. Schumacher HR Jr, Subdy JS, Terkeltaub R. i sur. Riloncept (IL-1 Trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a Phase 2 clinical trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:876-84.
19. Schumacher HR, Evans RR, Birbara CA. i sur. Riloncept for prevention of gout flares associated with uric acid-lowering therapy: response rate across three phase 3 clinical trials. American College of Rheumatology 2011, Conference Proceedings; sažetak 1024.
20. Terkeltaub R, Schumacher HR, Mitha E. i sur. Integrated safety analysis of four trials of interleukin-1 blockade with riloncept for gout flare prevention in patients taking uric acid-lowering therapy. American College of Rheumatology 2011, Conference Proceedings; sažetak 1015.
21. "Medical News: FDA Panel Nixes Gout Drug - in Rheumatology, General Rheumatology from Med-Page Today". Dostupno na <http://www.medpagetoday.com/Rheumatology/GeneralRheumatology/32579>. Pristup: 08. svibnja 2012.
22. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):25-32.
23. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL. i sur. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):916-23.
24. Okamoto K, Nishino T. Crystal structures of mammalian xanthine oxidoreductase bound with various inhibitors: allopurinol, febuxostat, and FYX-051. *J Nippon Med Sch* 2008;75:2-3.
25. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H. i sur. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 2005;76:1835-47.
26. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. *Uloric (febuxostat) package insert*. Deerfield, IL. 2009.
27. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:821-41.
28. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 2005;12:22-34.
29. Hoshida S, Takahashi Y, Ishikawa T. i sur. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids* 2004;23:1117-8.



30. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL. i sur. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353(23):2450-61.
31. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL. i sur. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008;59(11):1540-8.
32. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR. i sur. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
33. Becker MA, Macdonald PA, Hunt BJ, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27(6):585-91.
34. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* 2010;32:2386-97.
35. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:188-94.
36. Chohan S, Becker M, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. Women with gout: The efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(2):256-61.
37. Jackson RL, Hunt B, Macdonald PA. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients  $\geq 65$  years of age. *BMC Geriatrics* 2012;12:11.
38. U.S. National Institutes of Health. Efficacy and safety of oral febuxostat in subjects with gout (CONFIRMS). Dostupno na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430248?term=febuxostat&rank=3>. Pristup: 16. lipnja 2012.
39. Gaffo AL, Saag KG. Febuxostat: the evidence of its use in the treatment of hyperuricaemia and gout. *Core Evid* 2011;4:25-36.
40. Bleyer A, Hurt TC. Genetic factors associated with gout and hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13:124-30.
41. Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumour lysis syndrome and in gout. *Int J Med Sci* 2007;2:83-93.
42. Schumacher HR, Chen LX. Newer therapeutic approaches: gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:235-44.
43. Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:431-3.
44. Sherman MR, Saifer MGP, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:59-68.
45. Hamburger SA, Lipsky P, Khanna D, Simon L. Safety and efficacy of long-term pegloticase (Krystexxa) treatment in adult patients with chronic gout refractory to conventional therapy, The European League Against Rheumatism (EULAR) Annual Congress, London, 26 May 2011; sažetak OP0113.
46. Sundy J, Baraf HSB, Yood RA. i sur. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatments. Two randomised trials. *JAMA* 2011;306:711-20.
47. Strand V, Khanna D, Singh JA, Forsythe A, Edwards NL. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. *J Rheumatol Epub* 1. lipnja 2012.
48. Shannon JA, Cole SW. Pegloticase: a novel agent for treatment-refractory gout. *Ann Pharmacother* 2012;46:368-76.
49. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* 2011;377:165-77.
50. Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as a bridge therapy in refractory gout. *J Rheumatol* 2007;34:1955-8.
51. Perez-Ruiz F, Hingorani V, Welp J. i sur. Efficacy and safety of a range of doses of FDEA594, a novel uricosuric agent, as a single agent in hyperuricemic gout patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 experience. *Ann Rheum Dis* 2010;69:121.
52. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Krishnan E. i sur. Efficacy and safety of lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, given in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2B study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:104.
53. Sundy JS, Kitt MM, Griffith SG. i sur. The combination of tranilast with allopurinol results in enhanced urate lowering. *Arthritis Rheum* 2010;62:S67-8.
54. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD. i sur. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1677-82.
55. Dalbeth N, Ames R, Gamble G. i sur. Daily intake of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract may reduce frequency of gout flares; results from a randomized, controlled trial. American College of Rheumatology 2011, Conference Proceedings; sažetak 207.
56. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res* 2011;63:1295-306.

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

## GIHT KAO SUSTAVNA BOLEST: SISTEMSKE MANIFESTACIJE I KOMORBIDITETI U HIPERURICEMIJI

## GOUT AS A SYSTEMIC DISEASE: SYSTEMIC MANIFESTATIONS AND COMORBIDITIES OF HYPERURICAEMIA

Marija Glasnović

### Sažetak

Giht (urični artritis) je recidivirajuća upala jednog ili više zglobova koja nastaje odlaganjem kristala mononatrijevog urata u zglobovima te u drugim strukturama mekih tkiva. Giht je čest metabolički poremećaj karakteriziran kroničnom hiperuricemijom, tj. razinom urata  $\geq 360$  mmol/l ( $>6,8$  mg/dl) koja premašuje fiziološki prag zasićenja. Poznate komplikacije gihta su tofi, deformirajuća artropatija, urolitijaza, kronična uratna nefropatija, akutna urična nefropatija (obično sekundarna zbog kemoterapije), avaskularna nekroza glave femura.

Rizik za razvoj gihta izravno je vezan za razvoj hiperuricemije. Brojni dokazi temeljeni na kliničkim i epidemiološkim studijama o mokraćnoj kiselini kao neovisnom čimbeniku rizika za razvoj hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, kronične bolesti bubrega, moždanog udara i metaboličkog sindroma revalorizirali su ulogu mokraćne kiseline u humanom zdravlju i bolesti. U gihtu kao i kod ostalih reumatskih bolesti ekstraartikularne manifestacije su od najveće važnosti za morbiditet i mortalitet.

### Ključne riječi

giht, hiperuricemija, hipertenzija, koronarna bolest srca, bolesti bubrega, moždani udar, metabolički sindrom, kognitivne disfunkcije

### Summary

Gout is a recurrent inflammation of one or more joints that occurs because of disposal monosodium urate crystals in joints and other structures in soft tissues. Gout is a common metabolic disorder characterized by chronic hyperuricemia, serum urate levels  $\geq 360$  mmol/l ( $>6.8$  mg/dl), which exceeds the physiological threshold of saturation. Well known complications of gout are tophi, deforming arthropathy, urolithiasis, chronic urate nephropathy, acute uric nephropathy (usually secondary due to chemotherapy),

avascular necrosis of the femoral head. The risk of developing gout is directly linked to the development of hyperuricemia. Numerous evidence-based clinical and epidemiological study of urinary acid as an independent risk factor for developing hypertension, cardiovascular disease, chronic kidney disease, stroke and metabolic syndrome revalued the role of uric acid in human health and disease. In gout, as in other rheumatic disease, extraarticular manifestations are of utmost importance for morbidity and mortality.

### Keywords

gout, hyperuricemia, hypertension, coronary heart disease, kidney disease, stroke, metabolic syndrome, cognitive dysfunction

### Uvod

Najjasnija klinička manifestacija hiperuricemije je giht ili urični artritis. Giht je kompleksna metabolička i upalna bolest koja se tijekom posljednjih četiri desetljeća povećava diljem svijeta, zahvaća sve više žena, i ima širi raspon socioekonomskih skupina. Koncentra-

cija mokraćne kiseline krvi kod različitih osoba varira ovisno o genetskim čimbenicima, bubrezima, prehrani i metaboličkim faktorima. Pored artikularnih simptoma, renalni i kardiovaskularni učinci hiperuricemije su osobito važni za ukupnu prognozu.

## Giht, hiperuricemija i arterijska hipertenzija

Podaci nedavnih epidemioloških studija pokazuju da između 10% i 20% većine zapadnjačkih populacija ima hiperuricemiju, definiranu kao serumska razina urata  $\geq 7,0$  mg/dl. Vjerojatnost da osoba s hiperuricemijom razvije giht prvenstveno ovisi o stupnju povišenosti mokraćne kiseline. Bolesnici sa serumskim uratima iznad 9 mg/dl imaju akumuliranu učestalost gihta u 5 godina od 22% (1). Većina bolesnika s gihtom (70%) ima više čimbenika rizika za kardiovaskularnu (KV) bolest. Prema epidemiološkim istraživanjima, incidencija hipertenzije u bolesnika s gihtom kreće se od 36% do 41%, a u kombinaciji s metaboličkim sindromom povećava se na 72% (2). Studije iz 1950-ih i 1960. pokazale su da je prevalencija hiperuricemije u hipertenzivnih bolesnika između 20% i 40%. Prevalencija hipertenzije među bolesnicima s gihtom je između 25% i 50% (3). Moguća veza između razine mokraćne kiseline u krvi i razvoja hipertenzije bila je opisana po prvi put 1874., ali je dugo ostao nejasan uzrok takve povezanosti. U izvornom opisu esencijalne hipertenzije 1879., Frederick A. Mohamed napomenuo je da su mnogi od njegovih ispitanika došli iz obitelji s gihtom. U animalnim je modelima dokazana izravna veza hiperuricemije i hipertenzije a Kahn i suradnici su 1972. godine utvrdili da je podizanje razine serumskih urata nezavisan čimbenik za hipertenziju (4,5). Hipertenzija je u početku bila rijetkost u svim dijelovima svijeta osim u Europi, osobito u Engleskoj, Francuskoj, Njemačkoj i Sjedinjenim Američkim Državama. U istraživanjima vođenim 1940. godine hipertenzija se gotovo ne pojavljuje u nezapadnim narodima (Indijanci, australski Aboridžini, Maori, Eskimi s Aljaske, Azije i Afrički crnci). Međutim, s uvođenjem zapadne kulture i prehrane, došlo je do značajnih promjena. Porast krvnog tlaka dovodi do povećane stope moždanog udara, zatajenja srca i infarkta miokarda. Oprečna su mišljenja o padu stope smrtnosti zbog kardiovaskularne (KV) bolesti i smatra se da je pad moguć zbog činjenice da su razvijeni bolji načini kontrole tih bolesti. S druge strane činjenica je da sa starenjem stanovništva raste i stopa hipertenzije, ali je prisutan i problem hipertenzije u adolescenata koja se ne može objasniti starenjem stanovništva. Nadalje, čak i ako je hipertenzija pod kontrolom i dalje je prisutna povišena kardiovaskularna smrtnost. Tek nedavno su epidemioloških istraživanja pokazala pozitivnu korelaciju između mokraćne kiseline (MK) u serumu i rizika od hipertenzije, čime su pruženi uvjerljivi znanstveni podaci o pravom uzročnom učinku. Podaci iz nekoliko velikih studija KV bolesti su pokazali da je povišena MK u serumu prediktor porasta krvnog tlaka i progresije hipertenzije. Hiperuricemija je čest laboratorijski nalaz kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i smatra se jednim od pokazatelja većeg morbiditeta i morta-

liteta kod oboljelih od hipertenzije i ishemijske bolesti srca (6,7). Hiperuricemija može provesti svoj patološki učinak na krvne žile na razne načine Također se zna da hiperuricemija uzrokuje konstrikciju krvnih žila bubrega, korelira s aktivnošću renin angiotenzin sustava (RAS) i sudjeluje u razvoju disfunkcije endotela. Johnson RJ. i sur. u nizu pokusa na životinjama su pokazali da umjereno povećanje MK može izazvati suptilnu glomerulotubularnu ozljedu, aktiviranje RAS i povećani krvni tlak. Bubrežna mikrovaskularna oštećenja predstavljaju dodatni mehanizam putem kojeg urična kiselina izaziva hipertenziju (8,9). U NHANES studiji (National Health and Nutrition Examination Survey) koja je trajala od 1999. do 2002. godine u 4,817 odraslih ispitanika starijih od 18 godina povišena MK u serumu bila je pozitivno združena s hipertenzijom, neovisno od pušenja, indeksa tjelesne težine (BMI), dijabetesa, bubrežne funkcije i drugih kovarijabli (rasa, obrazovanje i ostalo) (10). Viša razina MK u serumu neovisno je povezana s primarnom hipertenzijom u djece i mlađih adolescenata. Evaluacijom 125 djece starosti 6-8 godina u Baylor dječjem Bubrežnom centru za procjenu hipertenzije 66 djece imalo je primarnu, 40 sekundarnu i 22 hipertenziju "bijele kute". Nađena je koncentracija mokraćne kiseline  $>5$  mg/dl (328 mikromola/l) kod 89% neliječenih adolescenata s esencijalnom hipertenzijom ali kod 0% sudionika u kontrolnoj skupini snažno sugerirajući primarnu hipertenziju, za razliku od sekundarne hipertenzije i hipertenzije "bijele" kute. Ovi rezultati su u skladu s hipotezom da MK može imati ulogu u ranoj patogenezi primarne hipertenzije. Podatak da se hiperuricemija ne javlja u sekundarnoj hipertenziji govori protiv činjenice da je ona sekundarno povišena zbog hipertenzije. Može se zaključiti da je MK u serumu u izravnoj korelaciji s krvnim tlakom u neliječene djece i da se vrijednost MK u serumu  $>5,5$  mg/dl u adolescenata evaluira kao hipertenzija (11). Studija PIUMA koja je trajala 12 godina, u kojoj je sudjelovalo 1720 prethodno neliječenih bolesnika s hipertenzijom također je pokazala da je razina serumске MK snažan prediktor kardiovaskularnog (KV) pobola i smrtnosti. U studiji je pokazano da bolesnici s najvišim vrijednostima MK imaju najveći srčani mortalitet. Nakon isključivanja drugih čimbenika rizika za KV bolest (dob, spol, dijabetes, lipidi, kreatinin, hipertrofija lijeve klijetke, arterijski tlak, korištenje diuretika) bolesnici s najvišim vrijednostima serumске MK imali su najveći rizik za KV bolest i mortalitet. Vrijednosti MK bile su distribuirane u 4 kvartile. Razina MK u najvišoj kvartili bila je povezana s povećanim rizikom od KV događaja. Tijekom 6841 osoba-godina praćenja bilo je 184 KV događaja (42 smrtonosna) i 80 smrtnih slučajeva od svih uzroka. U neliječenih osoba s esencijalnom hipertenzijom,



porast MK snažan je marker rizika za kasniju KV bolest i smrtnost svih uzroka (12). U tijeku su klinička ispitivanja koja će pokazati kakva je uloga MK u humanoj hipertenziji i da li kontrola MK može biti novi način prevencije ili liječenja esencijalne hipertenzije (13). U Okinawi je u 2004. godine ispitano ukupno 4.489 osoba (2.927 muškaraca i 1.562 žene) koji nisu imali povišen krvni tlak i trenutno nisu koristili lijekove protiv visokog tlaka. Hiperuricemija je definirana kao MK u serumu razine 7,0 mg/dl u muškaraca i 6,0 mg/dl u žena. Hipertenzija je definirana kao sistolički krvni tlak (SBP, eng. *systolic blood pressure*) 140 mmHg i/ili dijastolički krvni tlak (DBP, eng. *diastolic blood pressure*) 90 mmHg. Ukupno 289 ispitanika (201 muškaraca i 88 žene) bili su hipertenzivni (SBP 140 mmHg i/ili DBP 90 mmHg). Provedena je multivarijatna analiza za razvoj hipertenzije u hiperuricemičnih osoba, prilagođeno dobi, obiteljskoj povijesti bolesti za hipertenziju, konzumiranju alkohola, pušenju, pretilosti, hiperkolesterolemiji, hipertrigliceridemiji, kolesterolu, dijabetesu. Prilagođeni omjer (95 % interval pouzdanosti) u muškaraca je 1,48 (1,08-2,02), a kod žena je 1,90 (1,03-3,51) ( $p < 0,05$ ). Rezultati su pokazali da je hiperuricemija bila novi prediktor razvoja hipertenzije u muškaraca i žena (14). U Japanu su Nakanishi i sur. izvijestili da se rizik za razvoj hipertenzije tijekom 6-godišnjeg razdoblja praćenja povećao progresivno porastu koncentracija MK u serumu čak i nakon prilagodbe za potencijalne čimbenike rizika Na žalost, ova studija ispitala je samo muške radnike. Autori navode da je povezanost između MK i hipertenzije jača kod mršavijih ljudi ( $< 30 \text{ mg/m}^2$ ). Smatra se da ako hiperuricemija prethodi razvoju hipertenzije, onda ona ne može prosto biti samo sekundarni fenomen (15). Rezultati Bogaluzza HEART istraživanja ukazuju da povećani nivoi MK kod djece i povećanje koncentracije MK od djetinjstva do puberteta predstavljaju neovisne prediktore hipertenzije kod odraslih. Studija je ispitivala 334 bijele i 243 crne djece u dobi od 5 do 17 godina i odrasle osobe u dobi od 18 do 35 godina. Prosječno razdoblje praćenja bilo je 12 godina. U multivarijantnoj regresijskoj analizi, korigiranoj prema dobi, spolu, rasi, indeksu tjelesne mase u djetinjstvu, nivoima MK u djetinjstvu, promjene razine MK bile su značajni prediktori dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka odraslih, što sugerira da rani porast MK u serumu može igrati ključnu ulogu u razvoju hipertenzije odraslih (16). Rezultati istraživanja pokazuju da korekcija hiperuricemije može spriječiti razvoj KV bolesti.

Studija LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) prva je pokazala da u bolesnika s hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke smanjenje razine MK lijekovima može smanjiti KV rizik. U ovom randomiziranom istraživanju uspoređivan je losartan koja ima urikozurikni učinak s atenololom.

U studiji je zabilježena statistički značajna povezanost između povećane koncentracije MK u krvi i povećanog rizika za KV bolest. Omjer rizika (HR) 1,024, 95 % interval pouzdanosti (CI) s porastom razine MK 1,017-1,032 za svaki 10 mmol/l,  $p < 0,0001$ ). Bolesnici koji su dobivali losartan imali značajno manju koncentraciju MK u komparaciji s bolesnicima koji su dobivali atenolol. Multivarijatna analiza je potvrdila da je skupina s losartanom smanjila razine MK u prosjeku za 29 %, pri čemu su sniženi KV morbiditet i mortalitet (17). Normativna (Aging) starosna studija, pokazala je da serumska razina urata samostalno predviđa razvoj hipertenzije kada se koriste godinama prilagođeni i multivarijantni modeli koji uključuju tjelesnu masu, obujam trbuha, korištenje alkohola, razine lipida u serumu, razinu glukoze u plazmi i pušenje. Također je uzeta u obzir funkcija bubrega i inzulinska rezistencija. Tijekom 21,5 godina praćenja 892 muškaraca razvili su hipertenziju. U ovoj longitudinalnoj kohortnoj studiji zdravih odraslih osoba iz Bostona rizik od razvoja hipertenzije je linearan u odnosu prema razinama serumskih urata (18). Nedavna studija MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention) tijekom 6 godina praćenja istraživala je rizik od razvoja hipertenzije kod normotenzivnih muškaraca koji su na početku studije imali hiperuricemiju. U normotenzivnih muškaraca bez intolerancije glukoze ili metaboličkog sindroma, hiperuricemija (definirana kao MK u serumu  $> 7 \text{ mg/dl}$ ) bila je povezana s 80 % povećanim rizikom od razvoja hipertenzije, neovisno o početnih vrijednosti tlaka, lipidnom profilu, proteinuriji ili bubrežnoj funkciji u usporedbi s onima koji nisu imali hiperuricemiju (19). L.G. Lozada-Sanchez i sur. proučavanjem aferentnih arteriola na modelu štakora s gihtom pokazali su da veće razine MK u serumu mogu izazvati oštećenja krvnih žila, koje se zaustavlja korištenjem alopurinola (20). Mala klinička ispitivanja terapije usmjerene na smanjenje MK pokazala su da je uzimanje alopurinola kroz 12 tjedana rezultiralo statistički značajnim smanjenjem sistoličkog i dijastoličkog krvnog u 48 bolesnika s hiperuricemijom u nedostatku promjena krvnog tlaka u ispitanika kontrolne skupine bez hiperuricemije (21). Feig i sur. su nedavno pokazali da smanjenje MK u adolescenata s nedavno dijagnosticiranom hipertenzijom rezultira smanjenjem krvnog tlaka. Ovo opažanje podupire hipotezu da topiva mokraćna kiselina može biti važan etiološki faktor kod vaskularnih bolesti. Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija koja je uključila 30 adolescenata s hiperuricemijom i nedavno dijagnosticiranom hipertenzijom starosti od 11 do 17 godina pokazala je da liječenje alopurinolom ima učinak na krvni tlak jednakog intenziteta kao antihipertenzivna terapija. Pad razine MK  $< 300 \text{ } \mu\text{mol/l}$  uz liječenje alopurinolom, doveo je do normalizacije tlaka u 86 % slučajeva, u usporedbi s 3 % bolesnika na placebo (22).



Valja napomenuti da je zbog svog urikozuričnog učinka losartan predložen od strane stručnjaka Europske lige za reumatologiju za liječenje bolesnika s hiperten-

zijom i gihtom (23). Istraživanja pokazuju da bi razine MK mogle imati značajniji predznak vaskularnog rizika kod žena nego u muškaraca (24).

### Giht, hiperuricemija i bolesti srca i krvožilnog sustava

Problem u identificiranju prave povezanosti MK i KV morbiditeta i mortaliteta leži u činjenici da je MK snažno povezana s drugim čimbenicima rizika za koronarnu bolest srca (pretilost, hipertenzija, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, dijabetes) i da se od njih teško može odvojiti. Zadnjih 50-ak godina niz kliničkih i epidemioloških studija su pokazale značajnu povezanost serumske MK s infarktom miokarda (IM) u općoj populaciji a naročito u hipertenzivnih bolesnika. U prospektivnoj kohortnoj HPFS studiji (Health Professionals Follow-up Study) koja je imala veliku kohortnu skupinu prospektivno je vrjednovana veza između gihta i budućeg rizika smrti i infarkta miokarda (IM). Tijekom 12-godišnjeg perioda na 51529 muških sudionika, zdravstvenih djelatnika pretežno bijelaca (91 %) starosti 40 do 75 godina, ispitivana je veza između povijesti gihta i rizika od smrti i IM.

Giht može biti dodatni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti što je pokazano kod 5209 osoba izvorno upisanih u Framingham studiji. Muškarci koji nisu nikada uzimali diuretike s dijagnozom gihta, u odnosu na one bez gihta, imali su 60 % veću pojavu koronarne bolesti srca (95 % CI), u prvom redu dva puta veću pojavu angine pektoris (95 % CI). Dakle giht je bio povezan s 60 % povećanim rizikom od bolesti koronarnih arterija (25). S druge strane rezultati Framinghamske HEART studije nisu pokazali značajnu povezanost između razine MK i KV bolesti. Ova studija mladih i ljudi srednjih godina tijekom četvorogodišnjeg praćenja obuhvatila je 6763 ispitanika (617 s KV bolešću, 429 smrtna slučaja). Uključene su sukcesivne kovarijante, kao što su krvni tlak, kolesterol, pušenje i patološka stanja (svi koji se razlikovali po razinama kvintila MK). Nakon dodatne prilagodbe za KV čimbenike rizika bolesti, povišena MK u serumu bila je neovisna od hipertenzije i ostalih čimbenika rizika za KV bolesti. Retrospektivnom procjenom podataka moglo se zaključiti da su nivoi MK neovisni prediktori hipertenzije i progresije krvnog tlaka (26). Populacijska epidemiološka studija presjeka iz Prvog nacionalnog istraživanja zdravlja i prehrane (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES I) istraživanja iz 1971.-1975. i podacima iz NHANES I Follow-up studija (NHEFS) provedena je na uzorku od 5926 ispitanika dobi od 25 do 74 godina. Mjerali su koncentracije MK na početku. U prosječno 16,4 godine praćenja, dogodila su se 1593 smrtna slučaja, od kojih je 731 (45,9 %) imalo KV bolest. Povećana razina MK u serumu u korelaciji je prema KV smrtnosti u muškaraca i žena, crnaca i bjelaca. Smrtnost zbog

ishemične bolesti srca povećavala se kada je razina MK u serumu bile u najvišoj kvartili u usporedbi s najnižom kvartilom ( $M > 416$  vs  $< 321$  mol/l;  $\bar{Z} > 333$  vs  $< 238$  mol/l. Prema Cox regresijskoj analizi KV mortalitet i smrtnost zbog ishemijske bolesti srca povećali su se za svako povećanje razine MK od 59,48 mol/l. Korištenjem analize kvartila, dobi i rasi prilagođena stopa smrtnosti bila je viša u gornjem kvartilu MK za muškarce i žene, a povezanost između MK i KV smrtnosti ostala je čak i nakon prilagodbe za osam kovarijabli. Najveći je rizik zabilježen je u populaciji muškaraca i žena dobi od 45-54 godine. NHANES I studija izdiferencirala je razliku povezanosti MK i KV smrtnosti po dobnim skupinama. Povezanost je bila izraženija u žena, nego za muškaraca i povezanost nije mogla biti pronađena u dvije male podskupine ljudi: onih koji su uzimali diuretike i onih s više od jednog KV čimbenika rizika. Dakle, NHANES studija podupire hipotezu da je MK neovisni čimbenik rizika morbiditeta i mortaliteta vezanih za arterijsku hipertenziju i povezana je s rizikom od bolesti srca. Vrijedno je istaknuti da postoje razlike u populaciji; u populaciji Framingham studije su gotovo isključivo bijelci, a NHANES studija je pokazala veću heterogenost populacije SAD-a, s oko 12 % crne rase. NHANES studija je također pokazala znatno veću ukupnu stopu KV bolesti. Obje studije su dobre samo su dale oprečne zaključke (27). Klein i suradnici su pokazali linearni odnos između serumske razine urata i sistoličkog krvnog tlaka i u crnaca i bijelaca (28). Druge studije otkrile da MK može biti prognostički faktor nakon akutnih ili subakutnih makrovaskularnih bolesti. U retrospektivnoj studiji od 936 bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti (CAD) koji su podvrgnuti elektivnim vaskularnim kirurškim zahvatima viša razina koncentracije MK bila je povezana s mortalitetom, srčanom smrtni ili nefatalnim infarktom miokarda (29). Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) studija izvijestila je da je giht bio povezan s 26 % povećanim rizikom od akutnog infarkta miokarda (MI) (multivarijatni OR, 1,26, 95 % interval pouzdanosti [CI], 1,14 do 01:40;  $P < 0,001$ ). Ako postoji neovisna povezanost između gihta i ovih velikih ishoda, ova informacija bi znatno doprinijela rješenju ukupnog tereta bolesti za društvo. Podaci mogu biti korisni za kliničare da povećaju napore za prevenciju KV i preranu smrtnost (30). U bolesnika sa zatajenjem srca, podizanje razine MK smatra se pokazateljem loše prognoze i zahtijeva transplantaciju srca. U studiji na 112 bolesnika, dobi  $59 \pm 12$  godina s kroničnim zatajenjem srca CHF (eng. *chronic heart failure*) najbolji prediktor

mortaliteta bila je koncentracija MK od 565 mol/l (9,50 mg/dl, (HR 7,14; P <0,0001), neovisno o dobi, ejskcijskoj frakciji lijeve klijetke, dozama diuretika, vrijednostima natrija, kreatinina, uree. Visoka razina serumske MK je jaki, neovisni marker slabije prognoze u bolesnika s umjerenim do teškim kroničnim zatajenja srca (31). U opservacijskoj studiji Framingham Offspring na 4912 ispitanika (srednja dob 36 godina, 52% žena) prospektivno je ocjenjen odnos između koncentracije MK u krvi i rizik od kongestivnog zatajenja srca (eng. *congestive heart failure - CHF*). U bolesnika s koncentracijom MK u krvi što bi odgovaralo najvišem kvartilu (više od 375 mmol/l) u usporedbi s bolesnicima s razinom MK u krvi koja odgovara najnižem kvartilu (manje od 202 mmol/l) incidencija kongestivnog zatajenja srca (CHF) bila je viša za oko 6 puta. Može se zaključiti da se hiperuricemija može smatrati neovisnim čimbenikom rizika za zatajenje srca (32).

U novom istraživačkom radu E Krishnan sa sveučilišta u Stanfordu proučavao je bazu podataka Framinghamске Heart studije. Iz ove baze podataka odabrano je 4989 muškaraca i žena bez koronarne bolesti, kongestivnog zatajenja srca ili insuficijencije bubrega od kojih je 228 imalo dijagnozu uričnog artritisa. Tijekom 16-godišnjeg eksperimentalnog razdoblja (135.991 osoba-godina) zabilježeno je 202 slučajeva zatajenja srca. Kongestivno srčano zatajenje bilo je češće kod bolesnika s gihtom. 228 bolesnika s gihtom imali su dva do tri puta veću incidenciju zatajenja srca i ehokardiografske mjere sistoličke disfunkcije (dilatacija lijeve klijetke (LV) i, shodno tome, smanjenu ejskcijsku frakciju u usporedbi s onima bez gihta. Povezanost rizika dosljedno je zabilježena kod svih kliničkih podskupina. Mortalitet je bio povišen u podskupini bolesnika s gihtom i zatajenjem srca (HR 1,50, 95% CI 1,30 do 1,73) u usporedbi s onima sa zatajenjem srca, ali bez gihta. Općenito, ispitanici s gihtom imaju veći mortalitet od onih bez gihta (HR 1,58, 95% CI 1,40 do 1,78). Moglo se zaključiti da je giht povezan s povećanim rizikom za kliničko zatajenje srca, (sistoličku disfunkciju i smrtnost) (33). H. Gullu sa suradnicima je 2007. godine izvijestio je o vezi hiperuricemije s razvojem koronarne i mikrovaskularne disfunkcije u bolesnika s idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom. Serumska razina MK je procijenjena u 19 muškaraca i 10 žena (srednje dobi: 57 godina), sa smanjenom lijevom ejskcijskom ventrikularnom frakcijom manjom od 45% i angiografski netaknutim koronarnim krvnim žilama. Bolesnici su bili na standardnoj terapiji za zatajenja srca. Studija nije uključila pušaće, bolesnike s aritmijama i bolesnike s vrijednostima kreatinina u serumu >1,8 mg/dl. Ovisno o koronarnoj rezervi protoka, procijenjenoj prema transtorakalnoj ehokardiografiji (s dipiridamol testom), bolesnici su podijeljeni u 2 skupine. Razina MK u krvi bila je značajno viša u skupini

sa smanjenom koronarnom rezervom protoka i regresijska analiza pokazala je da je razina MK jedini neovisni prediktor niže koronarne rezerve protoka u tih bolesnika (p=0,015). Smanjenu koronarnu rezervu protoka u bolesnika s idiopatskom dilatacijskom kardiomiopatijom, i hiperuricemijom znanstvenici objašnjavaju oštećenjem i disfunkcijom endotela, stvaranjem reaktivnih kisikovih spojeva ROS (eng. *radical-oxygen species*), njihovom interakcijom s MK što za posljedicu ima ubranu aterosklerozu. Začarani krug: endotelna disfunkcija, kapilarna endotelna hipoksemija i produkcija slobodnih radikala, može pogoršati prognozu bolesnika s idiopatskom dilatacijskom kardiomiopatijom. Zanimljivo je da je smanjenje koronarne rezerve protoka povezano s nižom ukupnim kolesterolom, LDL kolesterolom i trigliceridima koje je navedeno i od strane drugih istraživača. Pretpostavlja se da inhibicija MK alopurinolom može poboljšati mikrovaskularni koronarni protok krvi u bolesnika s idiopatskom dilatacijskom kardiomiopatijom (34). Rezultati studije pokazuju da je giht neovisan čimbenik rizika za subkliničku miokardijalnu disfunkciju, zatajenje srca i smrt zbog potonjeg. Prema znanstvenicima, taj odnos je zbog činjenice da visoke razine MK u gihtu promiču inhibiciju NO u endotelnim stanicama krvnih žila, koji je snažni vazodilator. Zbog toga nastaje suženje lumena krvnih žila i hipoksija tkiva. Osim toga, MK je izravno povezana s biljezima oksidativnog stresa i upale, što može značajno doprinijeti razvoju disfunkcije miokarda. Drugi mehanizmi na kojima se temelji odnos između hiperuricemije i razvoja zatajenja srca može ostvariti upala. Utvrđuje se da uz hiperuricemiju javlja i porast upalnih markera kao što su C-reaktivni protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), kao i broja leukocita (32,35). Istraživanje Mazzalija i sur. pokazalo je da u bolesnika s koncentracijom MK u krvi (>375 mmol/l), što je odgovaralo najvišoj kvartilu indeksa u usporedbi s bolesnicima kojima razina MK u krvi odgovara dnu kvartile (<202 mmol/l), incidencija zatajenja srca bila je viša i oko 6 puta. Statistički značajna povezanost između povećanja koncentracije MK u krvi i rizika od zatajenja srca zabilježena je u različitim podskupinama sudionika, uključujući i one koji nisu imali metabolički sindrom. Može se zaključiti da se hiperuricemija može smatrati novim neovisnim čimbenikom rizika za zatajenje srca (4). Klinička istraživanja su pokazala da blokiranje ksantin oksidaze alopurinolom može poboljšati funkciju endotela, smanjiti KV komplikacije u bolesnika podvrgnutih operaciji aorto-koronarnog premoštenja, te poboljšati funkciju srca u bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom (36). Do sada prikupljeni dokazi upućuju na to da je ksantin oksidaza važan izvor reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) u KV bolestima. Najveća aktivnost ksantin oksidaze je otkrivena u endotelu, crijevima i jetri. Endotelna ksantin oksidaza igra ključnu ulogu u

vaskularnom oksidativnom stresu. Također je predloženo da endotelno stvoreni ROS imaju izravan utjecaj na srčanu funkciju. Bez obzira na rasprave da li je prediktor ili uzročni čimbenik, MK je jasno povezana s oksidativnim stresom i upalom u više patoloških stanja. MK ima slabu antioksidativnu moć izvan stanice. S druge strane, unutar stanice se povećava oksidativni stres aktiviranjem NADPH oksidaze dok se aktivira RAS.

Potencijalni čimbenici uključeni u fibrilaciji atrija (FA) povezanoj s oksidativnim stresom uključuju aktivaciju NADPH oksidaze, aktivaciju angiotenzinskog sustava, aktivaciju ksantin oksidaze, genetske faktore, starenje, debljinu i druge povezane KV bolesti. Ranije studije nisu pronašle dokaze o aktivnosti ksantin oksidaze dok je kasnije studije potvrđuju aktivnost ksantin oksidaze u ljudskom srcu te osim njene lokalizacije u kapilarnim endotelnim stanicama, dokazana je i dodatna lokalizacija u vaskularnim glatkim mišićnim stanicama, makrofagima i mastocitima. Može se nagađati da bi lijevi atrij mogao biti osjetljiviji na oksidativni stres možda zbog smanjene rezerve metabolizma ili povećanog stresa na stijenke. Kod bolesnika s desnim ili lijevim zatajenjem srca dokazano je da je hiperuricemija povezana s povišenim tlakom punjenja u desnom ili lijevom srcu. Također, razine MK su povezane s većim oštećenjem sistoličke funkcije desnog ventrikula i smanjenim radom lijevog atrija u bolesnika sa zatajivanjem srca. Stoga se nagađa da je metabolizam MK upleten u atrijsku pregradnju obzirom na to da povećani tlaka punjenja atrija uzrokuje strukturne i električne abnormalnosti (mehanoelektrični fenomen) koji olakšavaju razvoj i održavanje FA. U prilog ove pretpostavke jedna mala studija pokazala je povezanost između razi-

na MK i promjera lijeve predkomore LA (eng. *left atrial*), konvencionalnog markera atrijske strukturne pregradnje. Također, postoji mogućnost da je plazmatska MK prvenstveno proizvod aktivnosti ksantin oksidaze u endotelu, pridonoseći atrijskoj pregradnji neizravno, kao rezultat njenog utjecaja na krvni tlak i možda atrijskim učincima MK (37). U velikoj prospektivnoj kohortnoj ARIC studiji, koja je obuhvatila 15,382 crnih i bijelih muškaraca i žena bez AF. Identificirano je 1.085 slučajeva pojavnosti FA prilagođenima dobi, spolu, rasi, obrazovanju, BMI, serumskoj glukozi, sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku, LDL kolesterolu, korištenju alkohola, prevalenciji koronarne bolesti srca i zatajenju srca, kreatininu u serumu, primjeni diuretika. Povišena serumska MK je bila povezana s većim rizikom od razvoja FA tijekom praćenja. Posebice, ova povezanost je bila očita samo među crncima i među ženama ( $p < 0,01$ ) (38). Već je spomenuto da je hiperuricemija povezana s povećanom učestalošću nastanka moždanog udara, kao i povećanom smrtnosti uz moždani udar. Kako se do sada pokazalo da je visoka razina serumске MK neovisni čimbenik rizika za infarkt mozga, bilo bi razumno za pretpostaviti da je metabolizam MK uključen u patofiziologiju moždanog udara, barem u dijelu, kroz povećanje rizika za FA. Osim toga ciljna terapija za ksanitin oksidazu i metabolizam MK predstavljaju obećavajuću strategiju kao novu terapiju FA (posebno za primarnu prevenciju, u visokorizičnih osoba), ali trebaju biti pažljivo ispitani u randomiziranim kliničkim ispitivanjima (39). U navedenim studijama, razine MK su povezane s incidentima FA. Međutim, za točnu prognostičku ulogu MK u smislu razvoja FA potrebne su dodatne velike prospektivne studije.

### **Giht, hiperuricemija i metabolički sindrom**

Inzulinska rezistencija, dijabetes, hipertenzija, pretilost, dislipidemija, hiperuricemija, su poremećaji koji spadaju u metabolički sindrom. Nedavne studije su pokazale da hiperuricemija prethodi razvoju pretilosti, dijabetesa pa čak i hiperinzulinemije. Poznato je da inzulin smanjuje bubrežno izlučivanje MK što dovodi do pretpostavke da je hiperuricemija dodatni fenomen u metaboličkom sindromu (40). Rasprostranjenost metaboličkog sindroma povećava se svake godine, što djelomično objašnjava sve veću pojavu gihta. Studije sugeriraju da incidencija primarnog gihta jako ovisi o koncentraciji MK. Na primjer, pet godišnji kumulativni rizik za razvoj gihta bio je 30,5% na razini MK  $\geq 590 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 10 \text{ mg/dl}$ ), a samo 0,6% na razini MK manje od  $420 \mu\text{mol MK/l}$  ( $< 7 \text{ mg/dl}$ ) (1). MK može biti biološki inertna, može biti izravno patogena ili je važan antioksidans u plazmi. Urati u fiziološkoj razini imaju antioksidativni učinak. Međutim, u povišenoj koncentraciji i kada su razine ostalih antioksidansa niske, MK ima i prooksidativni

učinak. Urična kiselina u ranim fazama ateroskleroze poznati je antioksidant. Moguće da je povećanje njene razine kompenzatorni protektivni mehanizam protiv oksidativnog oštećenja. Kasnije, u procesu ateroskleroze, kada su vrijednosti MK povišene, ovaj antioksidativni učinak postaje prooksidativni čemu pridonosi i inzulinska rezistencija. Iako su potrebna daljnja klinička ispitivanja, podaci ukazuju na to da je MK neovisni prediktor pretilosti, hiperinzulinemije, bolesti bubrega i KV bolesti i može pridonijeti epidemiji kardiorrenalne bolesti. Nekoliko potencijalnih mehanizama može objasniti kako oštećena proizvodnja endotelnog dušikovog oksida (eNO) rezultira obilježjima metaboličkog sindroma.

Kod oksidativnog stresa MK inhibira endotelnu funkciju, smanjuje endotelno otpuštanje NO i inhibira NO sustav u bubrezima što rezultira sistemskom i intrarenalnom vazokonstrikcijom, bubrežnom mikrovaskularnom bolešću i sistemskom hipertenzijom. Povezanost serumskih urata s oštećenjem i disfunkcijom endotela,



smanjenjem (eNO) te interakcija urata s toksičnim supstratima kao što su radikali za posljedicu ima ubranu aterosklerozu (41). Poznato je da interakcije kristala monourata natrija s različitim stanicama dovodi do sinteze "proupalnih" citokina širokog spektra poput interleukina (IL-1 i IL-6, TNF- $\alpha$ , kemokina, metabolita arahidonske kiseline, superoksida kisikovih radikali, proteinaza. Mnogi od tih "proupalnih" medijatora koji sudjeluju u razvoju uričnog artritisa su od temeljne važnosti u patogenezi aterosklerotske vaskularne lezije (42). Klinički dokazi o izravnoj vezi između MK i metaboličkog sindroma su relativno manji u usporedbi s podacima koji pokazuju njenu povezanost s hipertenzijom, bolestima bubrega i srca, ali animalni modeli pokazuju izravnu ulogu MK u metaboličkom sindromu. Nakagawai sur. su nedavno dokazali u pokusnih životinja da smanjenje koncentracije MK u velikoj mjeri može spriječiti manifestacije metaboličkog sindroma induciranog fruktozom, uključujući debljanje, hipertrigliceridemiju, hiperinzulinemiju, inzulinsku rezistenciju i hipertenziju (43). Veza hiperuricemije s metaboličkim sindromom pokazana je i u drugom epidemiološkom istraživanju. Iz baze podataka NHANES III studije, reprezentativnog uzorka odraslih Amerikanaca, nepretili bolesnici s normalnim vrijednostima indeksa tjelesne mase (BMI, eng. *Body Mass Index*) i uricemijom  $>10$  mg/dl imali su 10-struko povećanje rizika u usporedbi s onima s normalnim BMI i uricemijom  $<6,0$  mg/dl (59,0 i 5,9%) i razvili su metabolički sindrom. Ova velika studija prva je pokazala da se prevalencija metaboličkog sindroma znatno povećava s rastućim razinama serumskih urata. Liječnici bi trebali prepoznati metabolički sindrom kao česti komorbiditet hiperuricemije i liječiti ga kako bi se spriječila ozbiljne komplikacije (40). Moguću ulogu hiperuricemije kao čimbenika rizika za metabolički sindrom ispitali su X. Sui et al. (2008.) u prospektivnoj studiji, uključujući i 8429 muškaraca 1260 žena u dobi od 20 do 82 godina kojima su na početku te u procesu promatranja definirani opseg struka, krvni tlak u mirovanju, razina lipoproteina i šećera. Uključivanje u studiju je trajalo od 1977. do 2003. godine. Muškarci s uricemijom  $>6,5$  mg/dl imali su veći rizik od metaboličkog sindroma za 1,6 puta u usporedbi s onima koji su imali uricemiju  $<5,5$  mg/dl (tertila niže vrijednosti). Kod žena je rizik od metaboličkog sindroma porastao dva puta kada je koncentracija serumu MK bila  $>4,6$  mg/dl. Hiperuricemija je jak i neovisan prediktor metabolič-

### **Giht, hiperuricemija i bolesti bubrega**

Prema većini autoriteta MK nije pravi rizični čimbenik za bolesti bubrega. Glavni argument protiv uzročne uloge MK je da su promjene u bubrezima uzrokovane hipertenzijom ili da su lijekovi koji se koriste za liječenje hipertenzije doveli do hiperuricemije. Postoji

kog sindroma (44). Na temelju eksperimentalnih studija ponovno je zastupljena stara hipoteza da prehrambene navike mogu imati značajnu ulogu u smanjenju epidemije. Razmatranje uloge šećera i njegovog utjecaja na razvoj bolesti može kardiorenalnu bolest dovesti do novog razumijevanja i zašto određene populacije, kao što su Afrički Amerikanci, Indijanci, Maori i australski Aboridžini imaju veći rizik za razvoj bolesti.

Smatra se da šećer, posebno prekomjerno uzimanje fruktoze, ima ključnu ulogu u povećanoj prevalenciji metaboličkog sindroma, u svijetu i epidemiji kardiorenalnih bolesti. Povećani su dokazi da dijetalni unos šećera bogatog fruktozom može voditi razvoju mikrovaskularne bolesti, kao posljedica podizanja intracelularne MK. Koncentracija MK se nakon ingestije obroka s velikom količinom fruktoze (npr. fruktozni sirup od kukuruza) može povisiti do 1-4 mg/dl. Jedinstvena sposobnost fruktoze da izazove povećanje MK može biti glavni mehanizam kojim fruktoza može izazvati kardiorenalnu bolest. Potencijalni mehanizam kojim MK može imati patogenu ulogu u fruktoza-posredovanom metaboličkom sindromu su različiti. Jedan od njih je nemogućnost fruktoze da pravilno stimulira inzulin i leptin i inhibira ghrelin (hormon koji potiče tek), fruktoza usporava bazalni metabolizam, podiže razinu MK. Iako je porast MK povijesno gledan samo kao potencijalni faktor rizika za nastanak gihta, nedavne studije sugeriraju da ona može biti ključni mehanizam koji bi objasnio kako fruktoza uzrokuje KV bolest. Ako je točna hipoteza da fruktoza ima ulogu u epidemiji KV bolesti, tada bi brojna predviđanja trebala proizaći iz budućih studija. Prvo, unos fruktoze će biti čimbenik rizika za nastanak hipertenzije, inzulinske rezistencije, hipertriglicerolemije, pretilosti, dijabetesa tipa 2, preklampsije, kronične bubrežne bolesti, moždanog udara, KV bolesti. S druge strane, smanjenje koncentracije MK u bolesnika s koncentracijom MK  $>6,0$  mg/dl u velikoj mjeri može spriječiti manifestacije metaboličkog sindroma induciranog fruktozom, smanjiti rizik od progresije bolesti bubrega, te smanjiti rizik od KV bolesti. Treće, prehrana siromašna fruktozom u kombinaciji s malo purina će smanjiti težinu i rizik od KV bolesti. Četvrto, fruktokinaza će biti identificirana kao ključni enzim posrednik u kardiorenalnim bolestima, genetski polimorfizmi će biti povezani s rizikom od KV bolesti i blokiranje enzima pružiti će novi način da se spriječi kardiorenalna bolest (45).

više razloga za to, jer su intersticijske bolesti i arterioskleroza pronađene na biopsiji bubrega osoba s hiperuricemijom slične histološkim promjenama bolesnika s hipertenzijom, te je teško bilo pripisati te promjene samo hiperuricemiji. Hiperuricemija je često povezana



s mnogim drugim faktorima rizika, uključujući stariju dob, muški spol, pretilost i hiperinzulinemiju. Teško je raščlaniti učinak MK same po sebi, od mogućih složenih interakcija između MK i tih dobro poznatih čimbenika rizika. Ovaj složeni odnos između hiperuricemije i brojnih KV rizičnih čimbenika su mnogi interpretirali na način da odnos između MK i vaskularne bolesti može biti epifenomenski a ne kauzalni (46). Razumijevanje specifičnog transporta urata poboljšano je 2002. godine identifikacijom bubrežnog uratnog anjonskog transportera URAT 1 lokaliziranog na luminalnoj membrani epitelne stanice proksimalnog bubrežnog tubula. Misli se da bi djelovanje ovog specifičnog transportera MK moglo biti prvenstveno odgovorno za renalnu tubularnu reapsorpciju MK u proksimalnom tubulu i regulaciju razine seumskog urata (47). Ekspresija URAT-1 na površini stanica je ograničena na renalni tubularni epitel, ali ekspresija je dokazana i u endotelnim stanicama krvnih žila i glatkim mišićnim stanicama aferentnih arteriola bubrega. Izravni učinak MK na endotel i vaskularne glatke mišićne stanice sugerira da MK može uzrokovati mikrovaskularna oštećenja neovisno o hipertenziji ili prisutnosti kristala urata. Johnson i sur. su na animalnom modelu razvili model hiperuricemije u štakora. Poznato je da životinje (sisavci, ribe, vodozemci, neki beskralježnjaci) za razliku od ljudi imaju enzim urikazu (uratoksidaza), koji katalizira daljnji metabolizam MK na allantoin topiv u vodi. Tako se kod većine životinja ne može spontano razviti hiperuricemija. Koristeći model štakora u kojima je hiperuricemija inducirana davanjem inhibitora urikaze, oksonične kiseline i koji su stavljeni na dijetu s malim unosom soli došlo je do porasta tlaka, za razliku od normalnih štakora u kojih je tlak ili pao ili ostao nepromijenjen. Tijekom vremena, hiperuricemični štakori su razvili renalnu arteriosklerozu koja je tada dovela do razvoja hipertenzije osjetljive na sol. Izvješća govore o izravnom djelovanju MK na endotelne i vaskularne i glatke mišićne stanice kada nastaje mikrovaskularni poremećaj bubrega (arterioloskleroza), što dovodi do renalne ishemije i hipertenzije osjetljive na sol - kao kronični učinak MK. Ako djelovanje potraje, vremenom nastaje, neovisno od hipertenzije i renalna mikrovaskularna bolest (48,49). Sukladno istraživanjima pokazano je da porast krvnog tlaka direktno korelira s visinom MK u serumu i moguće ga je prevenirati sniženjem MK inhibitorom ksantin oksidaze (alopurinolom) ili urikozuricima. Snižavanjem tlaka prevenira se i razvoj intersticijske bolesti bubrega. Pokusne studije koristeći model hiperuricemije u miševa tijekom liječenja alopurinolom pokazale su paralelno smanjenje MK i krvnog tlaka, dok kod uporabe hidroklorotiazida, antihipertenzivni učinak nije bio popraćen (4). Učinak smanjenja MK u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i hiperuricemijom, povezan je s padom sistoličkog

krvnog tlaka i sa sporijom progresijom bolesti. U randomiziranom kliničkom ispitivanju 54 hiperuricemijskih bolesnika u fazi 3 ili 4 kronične bolesti bubrega CKD (eng. *chronic kidney disease*), terapija Alopurinolom u dozi 100-300 mg/dl, u usporedbi s placebom, nakon 1-godišnjeg praćenja bila je povezana sa značajnim smanjenjem razine MK u serumu i smanjenjem progresije u CKD. Dinamika kliničkih i laboratorijskih parametara procijenjena je na početku i nakon 3, 6 i 12 mjeseci od početka liječenja. Točke studije su stabilizacije funkcije filtriranja bubrega (povećanje kreatinin u serumu <40% od početne vrijednosti), pogoršanje bubrežne filtracije funkcija (porast kreatinina u serumu >40% od početne vrijednosti), početak programa hemodijalize i smrt. U skupini koja je liječena alopurinolom, došlo je do značajnog smanjenja MK u serumu. U bolesnika liječenih alopurinolom, proglašen je silazni trend u serumu kreatinina. Pogoršanje bubrežne funkcije filtracije i potrebe za dijalizom, postiglo je više od 16% bolesnika u skupini bez alopurinola - 46,1% (p=0,015). Očito je da alopurinol može usporiti napredovanje kronične bolesti bubrega, pogotovo kada je hiperuricemija vodeći čimbenik njenog razvoja. Ova interesantna zapažanja daju podršku hipotezi da hiperuricemija može biti nefrotoksična u CKD i ubrzava progresiju do terminalnog stadija bubrežne bolesti (eng. *end stage renal disease - ESRD*) (50).

#### **Akutno zatajenje bubrega**

Poznato je da hiperuricemija može uzrokovati akutno zatajenje bubrega (eng. *acute renal failure - ARF*) preko intrarenalnog taloženja kristala. Akutna uratna nefropatija je zabilježena u bolesnika koji imaju veliki tumor i moraju proći kemoterapiju ili povremeno u bolesnika s rhabdomiolizom te nakon kardiovaskularnih operacija. Pretpostavlja se da brzo otpuštanje nukleotida rezultira povećanom produkcijom MK u jetri s brzim povećanjem serumske razine, često na razinu  $\geq$  12 mg/dl. Posljedično povećanje bubrežnog izlučivanja MK rezultira u prezasićenosti u mokraći, kristalizaciji urata, i opstrukciji tubularnog lumena, nastaje lokalna granulomatozna upala povezana s makrofagnom i T staničnom infiltracijom. Nedavne studije pokazuju da i blaga hiperuricemija može imati vazoaktivne i proupalne utjecaje, neovisno o kristalnim formacijama. Čak i blaže povišenje MK može predisponirati ARF.

#### **Transplantacija**

Hiperuricemija je jedan od faktora koji može pogoršati funkciju transplantiranog bubrega. Najviša incidencija hiperuricemije nakon transplantacije je kod primatelja bubrežnog transplantata koji primaju terapiju ciklosporina. Nekoliko eksperimentalnih studija ukazuje na to da hiperuricemija oponaša i pogoršava ciklosporinsku nefropatiju, dok snižavanje razine MK može imati reno-protektivnu ulogu. Indukcija eksperimentalne hi-

peruricemije, osobito u modelu ostatka bubrega, histološki je identična kroničnoj allograft nefropatiji. To postavlja zanimljivu hipotezu da hiperuricemija može biti važan antigen neovisni čimbenik rizika za ovo stanje, koje je glavni uzrok kasnog gubitak presađenog bubrega. Utjecaj hiperuricemije na bolesnike i presadak ostaje nejasan. Nedavno, su Gerhard i sur. analizirali utjecaj MK u serumu na preživljavanje presatka, i izvijestili da je hiperuricemija povezana s nižim opstankom presatka nakon 5 godina (68,8%), u odnosu na normouricemične bolesnike - 83,3% (51). Dvije velike prospektivne studije iz Japana ispitivali su povezanost između razine serumskih urata i razvoj bubrežne bolesti. U jednoj su multivarijantne analize prilagodbe uključile dob, krvni tlak, BMI i proteinuriju, hematokrit, hiperlipidemiju, glukozu natašte i kreatinin. Prikazano je 48.177 odraslih Japanaca i izračunata je kumulativna učestalost i terminalni stadij bubrežne bolesti (ESRD) prema kvartilama osnovne razine serumskih urata za oba spola. Izračunata učestalost ESRD na tisuću pregleda je bila 1,22 za muškarce bez hiperuricemije (<od 7,0 mg/dl) u odnosu na 4,64 za muškarce s hiperuricemijom ( $\geq 7,0$  mg/dl). Za žene korištenjem sniženih vrijednosti urata 6,0 mg/dl, učestalost ESRD po tisuću pregleda bila je 0,87 za one s niskim razinama u odnosu na 9,0 za one s višim razinama urata (52). U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je pratila 49.413 muškaraca radnika japanske željeznice u prosjeku 5,4 godina istraživao je odnos između serumске razine urata i raznih zdravstvenih rizika. Otkrivena je jaka povezanost između razine serumskih urata i bubrežnog zatajenja, čak i kada su se uzeli u obzir učinci kofaktora. Bolesnici koji su imali MK veću od 8,5 mg/dl pokazali su osam puta veći rizik od bubrežnog zatajenja u odnosu na bolesnike s umjerenim razinama urata (5,0-6,4 mg/dl) (53). U studiji Okinawa General Health Maintenance Association, koja je uključivala 6.400 japanskih sudionika s normalnom bubrežnom funkcijom na početku, razine MK >8 mg/dl bile su povezane s 2,9, i 10 puta većim rizikom od razvoja CKD (definirane kao MK u serumu >1,4 mg/dl u M i >1,2 mg/dl kod žena) u roku od 2 godine. Odnos između MK u serumu i razine bubrežne bolesti (definirana kao smanjenje GFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s konačnom GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ocijenjena je također u više od 13.000 sudionika s in-

taktnom funkcijom bubrega u dvije kohortne skupine. Tijekom perioda praćenja od 8,5 godina, svako povećanje razine MK 1 mg/dl od početne bilo je povezano s oko 10% povećanjem rizika za bubrežnu bolest u multivarijabilnim prilagođenim modelima. Kronična uporaba diuretske terapije je navedena kao mogući faktor rizika za hiperuricemijom induciranu CKD (54). Budući da giht često koegzistira s dijabetes melitusom (DM) i hipertenzijom često se prevodi kao pravi čimbenik rizika za CKD i naknadno ESRD. Prevalencija i incidencija ESRD su alarmantno visoki, u Tajvanu posebno. U bazi podataka tajvanskog nacionalnog osiguranja analizom je bilo obuhvaćeno 656,108 bolesnika starijih od 20 godina bez ESRD, koronarne bolesti srca, moždanog udara. Budući da su bolesnici s gihtom imali 57% veću vjerojatnost da razviju ESRD, specifični rizik za smrt zbog ESRD bio je veći u populaciji zahvaćenoj gihtom u odnosu na normalnu populaciju. Nakon prilagodbe za dob, spol, i povijest šećerne bolesti i/ili hipertenziju, giht je bio povezan s omjerom rizika (HR) od 1,57 za ESRD (95% interval pouzdanosti [CI], 1,38-1,79, P <0,001). Ovaj rezultat je u skladu s nalazima da je giht je povezan s trostruko standardiziranim omjerom smrtnosti zbog bolesti bubrega (55). Hiperuricemija je jedan od faktora koji može odrediti pogoršanje funkcije transplantiranog bubrega. U studiji od 202 bolesnika ispitana je prediktivna vrijednost srednje vrijednosti razine MK tijekom prvih 6 mjeseci nakon transplantacije bubrega na preživljavanje presatka i funkcije. Tijekom 68,3 $\pm$ 27,2 mjeseci praćenja, prisutnost hiperuricemije povećala je vjerojatnost gubitka presatka 1,92 puta. [HR] = 1,26, P = 0,026, interval pouzdanosti 95% [CI] = 1,03-1,53, i HR = 1,92, P = 0,029, 95% CI = 1,1-3,4, neovisno o funkcija presatka i drugih nuznalaza. Ispitivanjem prediktivne vrijednosti funkcije presatka, razina MK i hiperuricemija su neovisni prediktori serumskog kreatinina GFR (eng. *glomerular filtration rate*) ili razine glomerularne filtracije u roku od godinu dana nakon transplantacije bubrega. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je srednja razina MK tijekom prvih 6 mjeseci posttransplantacije neovisni prediktor dugoročnog preživljavanja presatka i kratkoročne funkcije presatka. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi procijenila njena uzročna povezanost s kroničnom ozljedom alografta i KV bolestima (56).

### **Giht, hiperuricemija i cerebrovaskularne bolesti**

Razine MK mogu biti neovisni prediktor rizika za moždani udar, a ne samo marker za stadij bolesti. Smatra se da je MK izravno uključena u patofiziologiju razvoja cerebrovaskularne (CVB) bolesti. Čak i kada su ostali faktori rizika kontrolirani, ostaje značajna povezanost između moždanog udara i hiperuricemije. U NHANES III studiji na više od 16.000 bolesnika, serumске razine urata više od 7 mg/dl su se pokazale kao neovi-

san čimbenik rizika za nastanak moždanog udara (57). Lehto i suradnici pratili su kroz 7 godina 1017 bolesnika dobi od 45-64 godine koji su bolovali od dijabetesa tipa 2. Bolesnici s najvišom koncentracijom MK u serumu imali su najveći rizik razvoja za cerebrovaskularni insult (CVD). Ova povezanost između serumskih MK i CVD je ostala statistički značajna i nakon isključenja utjecaja ostalih čimbenika rizika (dob bolesnika, spol,

pušenje cigareta, lipidi u krvi, hipertenzija, tjelesna masa, glukoza u krvi, primjena diuretika) (58). I nedavne populacijske studije u starijih osoba pokazale su da bolesnici s najvišom koncentracijom MK u serumu imaju najveći rizik razvoja CVI. U sklopu Rotterdamske prospektivne studije, provedeno je ispitivanje na 4385 ispitanika  $\geq 55$  godina (1990.-1993.) bez prethodne anamneze za koronarnu bolest srca i preboljeli CVI. Prosjek praćenja bio je 8,4 godine. Nađena je jaka povezanost između razine MK u serumu i rizika oboljenja za IM i moždani udar. Visoka razina MK u serumu je povezana s rizikom od IM i moždanog udara; dobi i spolu prilagođeni omjer rizika (95% CI) za najviši naspram najnižeg kvintila MK su 1,68 (1,24-2,27) za KV bolest (515 slučajeva), 1,87 (1,12-3,13) za IM (194 slučajeva), 1,57 (1,11-2,22) za moždani udar (381 slučajeva), 1,77 (1,10-2,83) za ishemijski (205 slučajeva) i 1,68 (0,68-4,15) za hemoragijski moždani udar (46 slučajeva). Povezanost je bila veća u osoba bez hipertenzije nego u onih s hipertenzijom (59). Meta-analiza temeljena na velikoj prospektivnoj kohortnoj studiji tijekom dugog perioda praćenja u mnogim zemljama studija je pretraživala velike elektroničke baze) sugerira da visoka razina MK u serumu može povećati rizik od učestalosti moždanog udara i smrtnosti. Podaci iz meta-analize (16 studija, na 238449 odraslih bolesnika) su pokazali daje hiperuricemija povezana s povećanim rizikom od moždanog udara. Analizirana podskupina prilagođena poznatim čimbenicima rizika kao što su dob, hipertenzija, dijabetes, kolesterol pokazala je da je hiperuricemija značajno povezana i s incidencijom moždanog udara za RR 1,47, (n=4 studije, 95% CI: 1,19-1,76) i smrtnosti za RR 1,26, (n=6 studije, 95% CI: 1,12-1,39). Prema saznanjima, ovo je prvi sustavni pregled i meta-analiza hiperuricemije i rizika od moždanog udara (39). Rezultati nekih studija ukazuju na neuroprotektivno djelovanje MK u serumu i ako oko toga još uvijek postoje oprečni podaci. Pretpostavlja se da MK smanjuje oksidativni stres u neuronima. Teoretski, zahvaljujući svojim antioksidativnim svojstvima, MK mogla bi biti zaštitni mehanizam protiv oksidativnog i ishemijskog oštećenja u mozgu. Prema toj logici, istražitelji su ispitivali mogućnost protektivne veze između hiperuricemije i moždanog udara. Ipak samo jedna mala studija je potvrdila hipotetski zaštitni učinak hiperuricemije u bolesnika s moždanim udarom. U Kliničkom centru u Barceloni je od srpnja 1992 do siječnja 1997 ispitano 881 bolesnika, pretežno bijelaca s akutnim ishemijskim moždanim

udarom. Oni su na odjelu Neurologije primljeni u roku od 72 sata od početka simptoma.

U svih bolesnika pri dolasku provedene su rutinske krvne pretrage, EKG, te početni CT mozga. CT mozga ili MRI mozga (60% bolesnika) učinjeni su prije otpuštanja kako bi se bolje opisala topografija i veličina lezije. Moždani udar, spontana krvarenja u mozgu, traume, tumori, koagulacijske bolesti, aneurizme ili arteriovenske malformacije bili su isključeni iz studije. Rizični čimbenici uključeni u studiju bili su: arterijska hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, koronarna bolest srca (angina, infarkt miokarda ili kongestivno zatajenje srca), pušenje, alkohol, intermitentna klaudikacija, i prijašnji moždani udar ili tranzitorne ishemijske atake (TIA). Ustanovljeno je 12% povećanje vjerojatnosti dobrog kliničkog ishoda za svaki miligram po decilitru povećanja MK u serumu. Ovo otkriće pojačava značaj oksidativnog oštećenja u ishemijskom moždanom udaru. U ovom istraživanju, spol, atrijska fibrilacija, kongestivno zatajenje srca, pušenje, podtipovi moždanog udara, glukoza u krvi, hematokrit, kolesterol i trigliceridi nisu bili neovisni prediktori ishoda kad je izvedena multivarijatna analiza. Neurološka oštećenja pri prijemu ( $P=0,001$ ) i konačna veličina infarkta na CT/MRI ( $P=0,01$ ) također su obrnuto povezani s razinom MK. Dobiveni rezultati u ovom istraživanju pružaju snažnu potporu stavu da je antioksidativni kapacitet MK neovisni čimbenik koji poboljšava kliničku prognozu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Temeljem ovih rezultata ista skupina je sugerirala davanje MK kao terapijskog sredstva bolesnicima s akutnim moždanim udarom. Ovo je bila prva studija koja na velikoj seriji bolesnika opisuje odnos između koncentracija MK u krvi i neurološku težinu ishemijskog moždanog udara (60). Druge studije dale su oprečne rezultate. Na malom nizu ispitanika, Cherubini i suradnici pronašli su niže razine MK kod prijema bolesnika s ishemijskim moždanim udarom nego u kontrolnoj skupini. Ispitano je 38 bolesnika starijih od 65 godina s akutnim ishemijskim moždanim udarom unutar 24 sati od prijema. Bolesnici koji su umrli ili doživjeli najveći funkcionalni pad imali su veće razine MK u plazmi od bolesnika koji su ostali funkcionalno stabilni ( $P=0,001$ ). Za razliku od prethodne studije, u ovoj studiji nisu kontrolirali važni prognostički ometajući čimbenici koji se upliću u postavke akutnog moždanog udara (61). Neka istraživanja pokazala su da razine MK mogu imati značajniji predznak vaskularnog rizika kod žena nego u muškaraca (24).

### **Giht, hiperuricemija i Parkinsonova bolest**

Parkinsonova bolest (PB) je neurološka progresivna bolest karakterizirana primarno motoričkim simptomima. Simptome PB karakterizira gubitak dopaminergičnih neurona u substantii nigri (dio motornog sistema

mozga). Iako se smatra da je uzrok tog gubitka multifaktorijalan, postoje dokazi koji podržavaju oksidativni stres kao faktor u neurodegeneraciji. Obzirom da je hiperuricemija povezana s antioksidativnim učincima



smatra se da povišena razina MK pridonosi zaštitnom učinku u razvoju i progresiji PB. Uz to, predlagano je da prehrana bogata purinima može igrati ulogu u prevenciji PB. Tu su i dokazi koji podupiru povezanost između visokog unosa urata prehranom i smanjenja učestalosti PB. Visoka koncentracija urata u plazmi povezana je s nižim rizikom od PB kod muškaraca, ali podaci nedostaju kod žena i afroamerikanaca. U velikoj ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) studiji, između 1987. i 1989. godine autori su ispitali urate u plazmi u odnosu na PB kod 15,792 sudionika, starosti 45-64 godina, iz 4 američke zajednice. Koncentracija urata u plazmi bila je obrnuto proporcionalna s pojavom PB. Omjer rizika između ekstremnih kvartila plazmatskih urata bio je 0,4 (95 % interval pouzdanosti: 0,2, 0,8) u ukupnoj analizi, 0,3 (95 % interval pouzdanosti: 0,1, 0,7) za muškarce i 0,4 (95 % interval pouzdanosti: 0,2, 1,0) za bijelace. Takva povezanost sugerirana je kod žena i afroamerikanaca, ali nije bila statistički značajna zbog

### **Giht, hiperuricemija i kognitivna oštećenja**

MK faktor je rizika za cerebrovaskularne (CV) bolesti ali je i veliki prirodni antioksidans, koji smanjuje pojavu staničnog oštećenja. I vaskularna patologija i oksidativni stres su povezani s povećanim rizikom od demencije i kognitivnih oštećenja. Pretpostavlja se da je povezanost serumske MK i smanjenog rizika od demencije i bolje kognitivne funkcije kasnije u životu, temeljeno na antioksidativnim svojstvima MK, vjerojatno maskirano povezanošću MK s vaskularnom patologijom koja je povezana s lošijom kognitivnom funkcijom. Prema tome, različita svojstva MK mogu imati proturječne utjecaje na rizik od demencije i na kognitivne funkcije (64,65). U prospektivnoj kohortnoj studiji među 4618 ispitanika dobi  $\geq 55$  godina procjenjivan je odnos između serumskih razina MK i rizika od demencije. Ispitan je i odnos serumske MK i kognitivnih funkcija kasnije u životu (u prosjeku 11,1 godina kasnije) u poduzorku od 1724 sudionika koji nisu imali demenciju tijekom praćenja. Analize su prilagođeni dobi, spolu i kardiovasku-

### **Zaključak**

Brojne su kliničke i epidemiološke studije pokazale povezanost hiperuricemije i gihta s različitim poremećajima kao što su pretilost, metabolički sindrom, hipertenzija, koronarna bolest srca, periferne vaskularne bolesti i moždani udar. Složeni odnos između hiperuricemije i brojnih kardiovaskularnih čimbenika rizika mnogi su interpretirali na način da odnos između mokraćne kiseline i vaskularne bolesti može biti samo epifenomenski a ne kauzalni. Međutim sve je više dokaza da hiperuricemija sama može biti neovisan čimbenik rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti a rezultati istraživanja pokazuju da korekcija hiperuricemije može spriječiti

male veličine uzoraka. Ti podaci podupiru prethodni zaključak da urati mogu biti zaštitni faktor protiv PB (62). 2007. godine, Gao i suradnici istražili su povezanost između prehrane bogate uratima i učestalosti PB. Ispitali su 47,406 muškaraca iz Health Professionals studije i izračunali dijetetski uratni indeks za sve sudionike. Nakon 14 godina praćenja dokumentirali su 248 slučajeva s PB. Otkrili su da viši dijetetski uratni indeks smanjuje rizik za PB. Više nego dvostruko smanjenje rizika od PB viđeno je između najviše i najniže kvintile unosa urata. Sastojci kao što su fruktoze i etanol povećavaju stopu gihta i pridonose povećanom unosu urata. Vitamin C je također povezan s nižom incidencijom za PB i giht, što je jedina hipouricemina namirnica povezana s nižom incidencijom za PB. Ovi rezultati podupiru moguću neuroprotektivni učinak urata ili njegovih prekursora u patogenezi PB i sugeriraju da prehrambeno moduliranje plazmatskih urata može imati ulogu u prevenciji i liječenju (63).

larnim (KV) čimbenicima rizika. Tek nakon korekcije za nekoliko čimbenika KV rizika, više razine MK u serumu povezane su sa smanjenim rizikom od demencije (HR, prilagođen za dob, spol i faktore KV rizika 0,89 [95 % interval pouzdanosti (CI) 0,80-0,99]. U ispitanika koji nisu razvili demenciju, više razine MK u serumu u početku bile su povezane s boljom kognitivnom funkcijom kasnije, za sve kognitivne domene koje su ocijenjivane (95 % CI) po SD povećanja MK 0,04 (0,00-0,07) za globalne kognitivne funkcije; 0,02 (0,02 do 0,06) za izvršne funkcije, te 0,06 (0,02 do 0,11) za memoriju, ali ponovno tek nakon korekcije za KV čimbenike rizika. U ovoj velikoj, populacijskoj kohortnoj studiji, razine MK u serumu nisu bile povezane s rizikom od demencije ili kognitivnom funkcijom kasnije u životu. Međutim, nakon prilagodbe za nekoliko KV čimbenika rizika, viša razina MK u serumu povezana je sa smanjenim rizikom od demencije i boljom kognitivnom funkcijom kasnije u životu (66).

razvoj kardiovaskularnih bolesti, što je i pokazala studija LIFE. U 2-13 % slučajeva i kada je "asimptomatska", hiperuricemija pretkazatelj rizika bubrežnih, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Učestalost i težina moždanog udara, srčanih bolesti i oštećenja bubrega koji ostaju čak i nakon korekcije kardiovaskularnih faktora rizika dovoljan je razlog za razmišljanje da prevencija kardiovaskularnih bolesti nije sasvim primjerena. U tijeku su klinička ispitivanja koja će pokazati kakva je uloga mokraćne kiseline u humanoj hipertenziji i koja će utvrditi je li kontrola mokraćne kiseline može biti novi način prevencije ili liječenja esencijalne hipertenzije.



Ne postoje preporuke za snižavanje asimptomatske hiperuricemije i aktuelno pitanje u današnje vrijeme je potreba za korekcijom asimptomatske hiperuricemije. Laboratorijski testovi koji uključuju i određivanje koncentracije

mokraćne kiseline u krvi trebaju postati rutina, a potraga za novim terapijskim ciljevima koje smanjuju učestalost kardiovaskularnih bolesti je iznimno važna. Odgovore na mnoga pitanja i dileme pokazat će daljnja istraživanja.

## Literatura

1. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987 Mar;82(3):421-6.
2. Vazquez Mellado J, Garsia CG, Vazquez SG. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004 Jun;10(3):105-9.
3. Feig DI, Mazzali M, Kang DH. et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 2006 Apr;17(4 Suppl 2):S69-73.
4. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS. et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010 Apr;12(2):108-17.
5. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. *Am Heart J* 1972 Aug;84(2):171-82.
6. Thom T, Haase N, Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics - 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006 Feb 14;113(6):e85-151.
7. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kannelis J, Watanabe S. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003 Jun; 41(6):1183-90.
8. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005 Mar;18(3):431-40.
9. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2008 Jul;75 (Suppl 5):S13-6.
10. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007 Aug;25(8):1583-9.
11. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003 Sep;42(3):247-52.
12. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000 Dec;36(6):1072-8.
13. Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, Mazzali M, Johnson RJ. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006 May;8(2):111-5.
14. Nagahama K, Inoue T, Iseki K. et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004 Nov; 27(11):835-41.
15. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum Uric Acid and Risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18(6):523-30.
16. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005 Jan;45(1):34-8.
17. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE. et al. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004 Mar;65(3):1041-9.
18. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH. et al. Uric acid and the development of hypertension in the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006 Dec;48(6):1031-6.
19. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007 Feb;49(2):298-303.
20. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol* 2002 Nov;283(5):F1105-10.
21. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y. et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007;39(4):1227-33.
22. Feig D, Soletsky B, Johnson R. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008 Aug; 300(8): 924-32.
23. Zhang W, Doherty M, Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) *Ann Rheum Dis* 2006 October; 65(10):1312-1324.
24. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008 Oct; 359(17): 1811-21.
25. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988;41(3):237-42.

26. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Lew D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999 Jul;131(1):7-13.
27. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000 May;283(18):2404-10.
28. Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid. Its relationships to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973 Sep;132(3):401-10.
29. Dunkelgrun M, Welten GM, Goei D. et al. Association between serum uric acid and perioperative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol* 2008 Oct;102(7):797-801.
30. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006 Aug;54(8):2688-96.
31. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003 Apr; 107(15):1991-7.
32. Krishnan E. Hyperuricemia and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2009 Nov;2(6): 556-62.
33. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012 Feb 15;2(1):e000282.
34. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M. et al. Elevated serum uric acid levels impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J of Heart Failure* 2007 May;9(5):466-468.
35. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006 May;27(10):1174-81.
36. Doehner V., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002 Jun;105(22):2619-24.
37. Korantzopoulou P, Letsas PL. and Liu T. Xanthine oxidase and uric acid in atrial fibrillation. *Front Physiol* 2012;3:150.
38. Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ. et al. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011 Nov;108(9):1272-6.
39. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009 Jul 15;61(7):885-92.
40. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007 May;120(5):442-7.
41. Mazzali M, Kanellis J, Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *AJP - Renal Physiol* 2002 June;282(6):F991-F997.
42. Klein S, Burke LE, Bray GA. et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2004 Nov;110(18):2952-67.
43. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S. et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *AJP - Renal Physiol* 2006;290:F625-F631.
44. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008 Jun;57(6):845-52.
45. Johnson RJ, Segal MS, Sauti Y. et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):899-906.
46. Busuioc M, Voroneanu L, Hogas S, Covic M, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Pathogenetic Impact of Hyperuricemia in Renal and Cardiovascular Disease. *Bantao J* 2007;5(1):1-5.
47. Mazzali M, Hughes J, Kim YG. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel cryptal independent mechanism. *Hypertension* 2001 Nov;38(5):1101-6.
48. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Schreiner GF, Herrera-Acosta J. Hypertension: A microvascular and tubulo interstitial disease. *J Hypertens* suppl 2002 Jun; 20(3):S1-S7.
49. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005 Jan;45(1):18-20.
50. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006 Jan;47(1):51-9.
51. Gerhardt U, Grosse Hüttmann M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1999 Oct;13(5):375-9.
52. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004 Oct;44(4):642-50.
53. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H. et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective co-

hort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000 Nov;10(6):403-9.

54. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001 Nov;24(6):691-7.

55. Yu KH, Kuo CF, Luo SF. et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther* 2012 Apr 18;14(2):R83.

56. Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K. et al. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2010 Mar 15;89(5):573-9.

57. Ward H. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998 Aug 29;352(9129):670-1.

58. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998 Mar;29(3):635-9.

59. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006 Jun;37(6):1503-7.

60. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002 Apr;33(4):1048-52.

61. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M. et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 2000 Oct;31(10):2295-300.

62. Chen H, Mosley TH, Alonso A, Huang X. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2009 May;169(9):1064-9.

63. Gao X, Chen H, Choi HK, Curhan G, Schwarzschild MA, Ascherio A. Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men. *Am J Epidemiol* 2008 Apr;167(7):831-8.

64. Zhu X, Raina AK, Perry G, Smith MA. Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. *Lancet Neurol* 2004;3:219-26.

65. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A. et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003 Nov;24(7):915-9.

66. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain* 2009 Feb;132(Pt 2):377-82. Epub 2008 Nov 26.

## Thalassotherapia Opatija

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za zdravstveni turizam i medicinski programirani odmor  
Maršala Tita 188/1 ♦ 51410 Opatija

## PSEUDOGIHT

## PSEUDO-GOUT

Tatjana Kehler

**Sažetak**

Pseudogiht, hondrokalcinoza ili bolest odlaganja kristala kalcij-pirofosfata (CPPD) oboljenje je starije populacije. Dijagnoza se postavlja na osnovi pozitivnog nalaza kristala kalcij-pirofosfata (CPP) u sinovijalnoj tekućini. Najčešće su promjenama zahvaćena ko-

ljena. Specifičan je radiološki nalaz. CPPD se u pravilu manifestira kao asimptomatsko oboljenje i ne iziskuje posebno liječenje. U slučaju akutnog napada, liječenje se svodi na aspiraciju tekućine i intraartikuarnu aplikaciju glukokortikoida.

**Ključne riječi**

pseudogiht

**Summary**

Pseudo-gout or calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) is mainly a disease of the elderly. Diagnosis is obtained by identification of calcium pyrophosphate (CPP) crystals in the synovial fluid. Typical X-

ray result is chondrocalcinosis (CC) mostly of the knee. CPPD is most frequently asymptomatic and not requires medical therapy. Treatment of acute form of disease is usually joint aspiration and intra-articular injection.

**Keywords**

pseudo-gout

**Uvod**

Bolest odlaganja kalcij-pirofosfat kristala ili CPPD (Calcium pyrophosphate crystal deposition disease) je metabolička artropatija uzrokovana odlaganjem kalcij pirofosfat dihidrata u zglob i strukture oko nje. Depoziti kalcij-pirofosfata (CPP) kristala mogu se prezentirati u tri oblika: CPP (**calcium pyrophosphate**), BCP (**basic calcium phosphate**) i Ca-oksalat. Odlaganje Ca-oksalata je rijetka pojava i pretežno ju vidamo u bolesnika na dijalizi. Depoziti BCP su jedan od glavnim uzroka kalcificirajućih tendinitisa i burzitisisa, dok se depoziti CPP u pravilu nalaze u zglobovima i periartikularnom tkivu starijih osoba.

CPPD se javlja u osoba starije životne dobi. Prema nekim engleskim studijama prevalencija se mijenja od 3,7 u dobi od 55 do 59 godina, na 17,5% u dobi od 80 do 84 godina, češće se viđa u žena.

Mehanizmu nastanka oboljenja je nejasan. U bolesnika sa CPPD uočena je prekomjerna aktivnost enzima koji smanjuju nivo adenosin triphosphat (ATP-a), poput nukleozid trifosfat pirofosfohidrolaze. Prema nekim hipo-

tezama u situacijama kada dođe do povećanja nivoa ATP, njegova se vrijednost smanjuje povećanjem anorganskog pirofosfata u zglobovima. U navedenim se slučajevima anorganski pirofosfat može vezati s kalcijem doprinoseći tako pojavi CPP(D) depozita u hrskavicu i sinoviju.

Obiteljski oblici oboljenja su rijetki i nasljeđuju se autosomno dominantno. Ovaj se oblik CPPD javlja u mlađoj životnoj dobi i, u pravilu, ima težu kliničku sliku. Većina bolesnika s CPPD ima negativnu obiteljsku anamnezu i pripada starijom populaciji. Oboljenje se može javiti kao rezultat nekih metaboličkih poremećaja kao što je primarni hiperparatireodizam, hemokromatoza i hipomagnezijemija (od kojih su neke bolesti nasljedne), te u operiranim i ozlijeđenim zglobovima.

CPPD je najčešće asimptomatsko oboljenje, a radiološki nalaz odlaganja CPP u pravilu je slučajan. Depoziti kristala (CC) se registriraju na radiogramu, inače, zdrave starije populacije. Navedenim promjenama može biti zahvaćen bilo koji zglob. Prije otkrića polarizacijskog mikroskopa, oboljenje se poistovjećivalo s gihtom. To je



najčešći oblik akutnog oblika, uglavnom monoartritisa, u starijih osoba. Mora se razlikovati od septičkog ili reaktivnog monoartritisa. CPPD se javlja iznenada i samolimitirajuća je pojava. Klinička slika CPPD rezultat je interakcije različitih stanica s CPP kristalima što dovodi do akutne upale (mehanizam je sličan kao kod uričnog artritisa). Čini se da važnu ulogu ima aktivacija IL1, te je pretpostavka da se u tom smjeru treba razvijati terapija.

Kronični oblik CPP kristalinočnog artritisa može nalikovati reumatoidnom artritisu (RA), tj. zglobovi mogu biti simetrično zahvaćeni (ručni zglob kao i mali zglobovi šaka), te mogu biti zahvaćene tetivne ovojnice. No, iako klinička slika može podsjećati na RA, radiološki nalaz je tipičan za CPP (subhondralna skleroza koja prati konture zgloba, bez erozivnih promjena, uz čestu pojavu osteofita). Osteoartritis (OA) udružen sa CPPD se često ne razlikuje od izoliranog OA. CPP izoliran u osoba s OA bez CPPD, je normalna pojava, pri čemu je pojava CPP samo popratni nalaz uz postojeće oštećenje hrskavice. Čini se da su neki zglobovi češće zahvaćeni u CPPD (kao npr. gležanjevi, laktovi, ručni zglobovi i ramena), nego što su zahvaćeni u primarnom OA. Zahvaćenost trapezio-skafoidnog zgloba je jako povezana s CPPD i može sugerirati dijagnozu, naročito ako je CMC1 normalan. Brojne i velike ciste u subhondralnom dijelu malih kosti mogu se vidjeti u OA udruženom sa CPPD (češće kada je zahvaćen radio-karpalni zglob). Suženje zglobne pukotine uz subhondralnu destrukciju može podsjećati na pseudo-Charcot zglobove. Brzi razvoj destrukcije kuka nerijetko je vezan uz CPPD. Hemartros je često vezan uz CPPD, krvarenje u zglob može voditi erozijama. U slučajevima kada se zahvaćena kralježnica, klinička lika može biti "nijema" uz pojavu depozita u intervertebralni disk. Upala je povezana s destruktivnim promjenama koje mogu imitirati upalni discitis, no ne registrira se apsces. Prisutan je vakuum-fenomen. Zahvaćenost vratne kralježnice može ići sa znakovima cervikale mijelopatije.

## BCP

Basic calcium phosphate (BCP) crystal deposition disease se javlja pri bazičnim vrijednostima pH. Radi se o odlaganju apatita, oktakalcij fosfata i trikalcij fosfata. Depoziti se vide u tetivama i burzama te se lako mogu uočiti na običnom radiogramu. Dokazivanje BCP kristala je svjetlosnim mikroskopom otežano jer su sami kristali suviše maleni. Kalcificirajući tendinitis i/ili burzitis se najčešće viđaju u ramenu (zahvaćena su u cca. 60%) promatranih, potom u kuku, laktu, ručnom zglobu i šakama, često je zahvaćeno više zglobova. To navodi na zaključak da određenu ulogu u nastanku oboljenja imaju neki sistemski čimbenici. Zabilježena je češća pojava unutar neke obitelji, kao i nešto češća pojava u bolesnika koji boluju od šećerne bolesti. Kalcifikacije se mogu

U sklopu slike CPPD mogu biti zahvaćene tetive i fascije. Depoziti tetiva se uočavaju kao tanke linije kalcifikacija koje se prate iz udaljenih dijelova prema njihovom hvatištu, obično su zahvaćeni Ahilova tetiva, tetiva mišića kvadricepsa i gastroknemiusa, plantarna fascija kao i fascija mišića fleksora prstiju. Ti su depoziti u pravilu bezbolni, iako mogu biti i jako bolni uz pojavu rupture tetive ekstenzora prstiju.

Dijagnoza se po preporuci EULAR-a ostavlja na osnovi rezultata biopsije. Važnu ulogu ima radiografski i ultrazvučni nalaz.

Do sada nije pronađena medikamentozna terapija koja bi imala značajnijeg utjecaja na tijek bolesti. Davanje magnezija ima smisla u stanjima hiopomagnezije. U sekundarnom obliku oboljenja neophodno je provesti liječenje osnovne bolesti. Akutna ataka se najbolje liječi odmorom i primjenom krioterapije. U slučaju većeg izljeva preporuča se evakuacija tekućine i lokalna primjena glukokortikoida (GK). Dolazi u obzir primjena NSAR i kolhicina. No, starije osobe teže podnose oba navedena lijeka i vrlo brzo mogu razviti popratne pojave. U tim se slučajevima može primijeniti kratkotrajno GK na usta (početna doza 30-35 mg pronisona prvi dan, uz redukciju doze u kraćem vremenskom periodu). Mala doza kolhicina (1 mg/dan) može se koristiti kao trajna terapija u smislu prevencije češćih napada. Također, u osoba koje imaju česte napade dolazi u obzir primjena tzv. biološke terapije, tj. inhibitori IL1 (posebice u bolesnika u kojih postoji kontraindikacija za primjenu kolhicina i NSAR). U osoba s recidivirajućim oblikom bolesti može se primijeniti hydroxychloroquine (pokazao se učinkovitim u placebo-kontroliranoj skupini bolesnika). U nekim se slučajevima ev. preporuča metotreksat (MTX). Za razliku od hydroxychloroquine, prema jednoj dvostruko slijepoj kontroliranoj studiji nije polučio željeni učinak. Ako se uzme risk/benefit, upitna je primjena MTX, pogotovo u starije populacije. Asimptomatski oblik CPPD ne zahtijeva liječenje.

naći u bolesnika sa sklerodermom, dermatomiozitisom/polimiozitisom, u osoba s povišenim vrijednostima Ca i P u krvi (intoksikacija D vitaminom, primarni hiperparatireodizam, te terminalna renalna insuficijencija).

Najčešće mjesto stvaranja depozita je tetiva mišića supraspinatusa cca. i to 1,0 cm od njenog hvatišta za veliki tuberkulum humerusa (to je avaskularna zona). Depoziti se mogu spontano povući. Čini se da se razlikuje nekoliko faza oboljenja. U prvoj fazi depoziti su u cijelosti smješteni unutar tetive i bolesnik je asimptomatičan. Druga faza je mehaničke prirode. Karakterizira je povećanje depozita koji postaju ukapljeni i mogu dovesti do proširenja tetive i klinički slike sindroma sraza (impingement sindroma). U trećoj fazi

dolazi do rupture kalcifikata u burzu ili strukture oko tetive. Kristali dolaze u kontakt sa stanicama što vodi u akutnu, upalnu fazu. Kada dođe do rupture u burzu, može doći do resorpcije kalcifikata koji na taj način mogu nestati.

Jedna od pretpostavki je da BCP kristali mogu dovesti do destrukcije zgloba. Prema nekim ispitivanjima prisutnost BCP u sinovijalnoj tekućini znači teži oblik degenerativnih promjena. Termin Milwaukee rame podrazumijeva destruktivnu artropatiju ramenog zgloba (veliko oštećenje/ruptura rotatorne manšete, periartikularne kalcifikacije, često krvarenje te prisutnost BCP kristala u sinovijalnoj tekućini).

Klinički oboljenje, uglavnom, prolazi asimptomatski. Isto tako može se prezentirati kao akutni tendinitis ili burzitis. Bolovi nastaju naglo i jakog su intenziteta, a zahvaćen može biti bilo koji zglob. Ako su kalcifikati smješteni površno uočava se crvenilo i otekline. Diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir giht, no dok se giht češće javlja u muškaraca, BCP inducirani napadi češće se javljaju u žena mlađe i srednje životne dobi.

#### Literatura

1. Bardin T, Richette P, Pascual E. Calcium phosphate crystal deposition disease. U: *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 312-316.
2. Bardin T, Richette P, Pascual E. Basic calcium phosphate crystal deposition disease. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 316-319.
3. Pascual E, Sivera F, Tekstra J, Jacobs JWG. Crystal arthropathies and septic arthritis. *EULAR Compendium*. 132-142.
4. Bosworth BM. Calcium deposit in the shoulder and subacromial bursitis. Survey of 12222 shoulders. *JAMA* 1941;116:2477-82.
5. Reubent PM, Brogley MA, Sun Y, Cheung HS. Molecular Mechanism of the Induction of Metalloproteinases 1 and 3 in Human Fibroblasts by Basic Calcium Phosphate Crystals. Role of calcium-dependent protein

Promjene se mogu javiti i na aksijalnom skeletu, tako da BCP depoziti mogu biti u dugoj tetivi vrata između C1 i C2 što može rezultirati jakim bolom u gornjem dijelu vratne kralježnice i farinksa, mogu biti udružene s temperaturom i disfagijom, te diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir retrofaringelani apsces.

Dijagnoza periartikularni depozita može biti na osnovi radiološkog ili ultrazvučnog nalaza. Radiogram pokazuje homogene, ovalne depozite bez kortikalisa ili trabekula.

Akutne atake je najbolje liječiti mirovanjem (ev. kratkotrajnom imobilizacijom), lokalno ledom, lokalnom primjenom glukokortikoida, dolazi u obzir primjena NSAR ili ev. kratkotrajna sistemska primjena GK. Kolhicin se može primijeniti u prevenciji akutni ataka, i to u dozi 1-2 mg dnevno. Eventualno, se liječi hiperfosfatemija ili hiperkalcemija koje mogu biti u podlozi. Uklanjanje depozita se preporuča u bolesnika s kroničnom boli i to u obliku RTG ili ultrazvučno kontrolirana lavaža kalcifikata, artroskopsko uklanjanje kalcifikata. Opisani su dobri rezultati primjenom udarnog vala.

kinase. *The Journal of Biological Chemistry* 2002;277:15190-15198.

6. Halverson PB, McCarty DJ. Patterns of radiographic abnormalities associated with basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee. *Ann Rheum Diseases* 1986;45:603-605.

7. Brogley MA, Cruz M, Cheung HS. Basic Calcium Phosphate Crystal Induction of Collagenase 1 and Stomelysin Expression is Dependent on a p42/44 Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Transduction Pathway. *Journal of Cellular Physiology* 1999;180:215-234.

8. Laktašić N, Ćurković B. Artropatije zbog odlaganja kristala. U: B. Vrhovac i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:1417-1420.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK U REUMATOLOGIJI - SADAŠNJE STANJE I POTENCIJALNA PRIMJENA U BUDUĆNOSTI

### MUSCULOSKELETAL ULTRASOUND IN RHEUMATOLOGY - CURRENT STATUS AND FUTURE PERSPECTIVES

Porin Perić ♦ Nadica Laktašić Žerjavić

#### Sažetak

Zadnjih 10 godina svjedoci smo brzog razvoja ultrazvuka (UZV) u reumatološkoj kliničkoj i istraživačkoj praksi. Glavni problem ostaje u činjenici da je UZV visoko subjektivna metoda. Od 2004. godine međunarodne skupina ultrazvučnih stručnjaka poznata pod nazivom OMERACT ultrazvučna radna skupina radi na određivanju metričkih kvaliteta ultrazvuka u reumatoidnom artritisu (RA) i drugim artritima, u skladu s OMERACT preporukama. Ista skupina od 2000.

godine djeluje pri EULAR-u (European League Against Rheumatism) sa svrhom promocije treninga i edukacije u području muskuloskeletnog ultrazvuka. Dio te skupine sada radi na promociji i standardizaciji ultrazvuka na praktičnoj razini putem međunarodnog projekta: TUI inicijativa (eng. *targeted ultrasound initiative*). Jedan od glavnih ciljeva TUI inicijative jest standardizacija i formalizacija pregleda putem muskuloskeletnog ultrazvuka.

#### Ključne riječi

muskuloskeletni ultrazvuk, reumatoidni artritis, TUI inicijativa

#### Summary

In the last ten years we are witnesses of fast development of ultrasound in rheumatology clinical practice and research. The main problem is general perception that US can be highly subjective. Since 2004 an international collaborative group of ultrasound experts known as the OMERACT Ultrasound Task Force has worked to address the metric qualities of ultrasound in RA and other arthritides, according to criteria specified

by the OMERACT filter. The same group has worked since 2000 in the EULAR setting for promoting training and educational issues. Part of this group is now promoting the standardized use of ultrasound at a practical international level: the TUI initiative (Targeted ultrasound initiative). One of the main goals of TUI initiative is standardisation and formal assessment of musculoskeletal ultrasound.

#### Keywords

musculoskeletal ultrasound, rheumatoid arthritis, TUI initiative

U detekciji ranih upalnih promjena u različitim upalnim reumatskim bolestima magnetska rezonancija (MR) još uvijek predstavlja "zlatni standard". Zbog teže i ograničene dostupnosti MR aparata, primjena dijagnostičkoga ultrazvuka (UZV) i Power Doplera (PD) vrlo je korisna i u nekim dijelovima podudarna s nalazima rezultata MR. To se posebice odnosi na otkrivanje sinovitisa, erozija i intraartikularnog izljeva i burzitisa. Power Doppler pretraga može otkriti subklinički sinovitis u ranoj fazi reumatoidnog artritisa (RA) (1). Primjenom UZV i PD u vrlo kratkom vremenu i jednostav-

no znatno se može unaprijediti rana dijagnostika u RA i procijeniti stupanj upalnih promjena primarno u zglobovima šaka i stopala, ali i drugim zglobovima, što može biti pokazatelj i ukupne progresije bolesti (1).

Unatoč znatnom tehnološkom napretku ultrazvučne tehnike u reumatologiji zadnjih desetak godina, dijagnostički ultrazvuk se intenzivno razvija i u kliničkom pogledu sa sve većim brojem kliničkih indikacija i tehnika za primjenu u reumatologiji (2-5). Posebice je to vidljivo u području primjene UZV u RA (6-13). Primjena dijagnostičkog UZV u reumatoidnim artritisu danas se svodi

se na nekoliko osnovnih indikacija (13): 1. otkrivanje subkliničkog sinovitisa; 2. otkrivanje koštanih erozija, nevidljivih na klasičnim radiogramima; 3. detaljan pregled tetiva, tetivnih ovojnica i burzi; 4. ultrazvučno vođene injekcije i aspiracije zglobova i mekih tkiva.

Suvremena dostupnost visokofrekventnih, visokorezolucijskih ultrazvučnih glava omogućuje veću dijagnostičku preciznost i visoko kvalitetne rezultate u evaluaciji površnih struktura kao što su zglobovi prstiju šaka i stopala te tetive (14). Ultrazvučne glave za tzv. "male zglobove i tetive" imaju frekvencije više od 10 MHz (najčešće 12,15 i 20 MHz, uz mogući raspon od 8-22 MHz) te omogućuju znatno bolju evaluaciju izrazito površnih struktura mekih tkiva. Glavna limitacija takvih sondi je slaba penetracija UZV snopa u dubinu. Penetracija iznosi svega 2 cm kod sonde od 15 MHz. Visokofrekventni UZV daje korisne informacije o ranim afekcijama mekih tkiva u reumatoidnom (RA) i psorijatičnom artritisu (15). Moguće je izvođenje ultrazvučno kontroliranih aspiracija izljeva unutar zglobova i/ili tetivnih ovojnica ili aplikacija lijekova putem intraartikularnih injekcija (16).

Glavna svrha ultrasonografije malih zglobova i tetiva jest da nam omogućí sliku najveće tehničke kvalitete koja dopušta najbolju evaluaciju "target" zona u bolesnika s akutnim ili kroničnim artritisom i/ili tendinitisom. Visokofrekventni UZV omogućuje korisne informacije o ranim afekcijama mekih tkiva u nekim bolestima (npr. RA i psorijatični artritis) (14,17-19). Nadalje, izvođenje ultrazvučno kontroliranih aspiracija izljeva unutar zglobova i/ili tetivnih ovojnica ili aplikacija intraartikularnih injekcija na ovaj način postaje lakša, bez mogućnosti nepotrebne nekroze tetiva ili lezije koštanih dijelova zgloba (17).

Pristup prema korištenju UZV kao dijagnostičkog sredstva u reumatologiji jest također različit, posebice u Europi. Za razliku od SAD, gdje UZV pretežito izvode radiolozi, u Europi postoji trend sve veće zastupljenosti kliničkih reumatologa u primjeni dijagnostičkog ultrazvuka. Sličan trend postupno se zamjećuje i u nas.

Prednosti korištenja ultrazvuka u rutinskoj kliničkoj praksi sastoje se u slijedećem: UZV zahtijeva puno manje prostora za izvođenje, može biti izveden odmah i u kratkom vremenu, neposredno uz bolesnički krevet ili u ambulanti, što predstavlja znatnu prednost u odnosu na CT i MR pretrage (20). Radi se o neionizacijskom zračenju, UZV pretragu moguće je ponavljati višekратно bez neugodnosti ili stresa za samog bolesnika. UZV pretraga nije invazivna, omogućava prikaze u brojnim presjecima uz visoku prostornu rezoluciju uz prikaz analiziranih struktura u real-time prikazu, dakle uz mogućnost korištenja dinamičke evaluacije ispitivanih struktura. Na kraju i ne manje važno radi se o relativno jeftinoj pretrazi uz mogućnost korištenja prenosivih (portabilnih) aparata. UZV se danas primjenjuje kao "scree-

ning" pretraga u području muskuloskeletnog sustava u brojnim patološkim stanjima.

Tijekom 1980-ih godina većina publikacija bavila se standardizacijom primjene i tehnika ultrazvučnog pregleda zglobova, koje su i danas uz male izmjene uglavnom u uporabi. Svjedoci smo i sve većeg broja radova iz područja ultrazvučno vođenih punkcija zglobova i drugih mekotkivnih struktura. Tijekom 90-ih godina prošloga stoljeća došlo je do značajne afirmacije UZV kao dijagnostičkog sredstva u reumatologiji, ortopediji i sportskoj medicini. Poboljšanjem tehnike UZV aparata poboljšava se i rezolucija dobivene slike, primjenom visokofrekventnih sondi iznad 10 MHz omogućena je bolja vizualizacija površnijih i manjih struktura, bez potrebe primjene vodenog jastučića kao dotada (20). Tradicionalnim B-mode tehnikama pridodana je i mogućnost Color Dopplera krvnih žila i npr. angiogeneze u panusu ili u dijagnostici vaskulitisa (14).

Nedostaci primjene UZV sastoje se u slijedećem: pretraga je znatno ovisna o iskustvu izvođača i o poznavanju anatomskih odnosa u tijelu. Počevši od 2001. godine nastoji se što više standardizirati primjena UZV za pretraživanje pojedinih zglobova, što znatnije olakšava izvođenje pretrage i reproducibilnost rezultata (21).

Ultrazvuk postaje sve popularniji među reumatolozima. Dva su glavna razloga za to: mogućnost dijagnosticiranja upalnih promjena zglobova te praćenje liječenja bolesnika (8,22-24).

UZV je još uvijek tehnika ovisna o uvježbanosti ispitivača. Zbog toga je vrijednost ultrazvuka kao tehnike umanjena (25-26) i bez prethodne koordinacije standardnih tehnika pregleda, stručnjaci koji izvode muskuloskeletni ultrazvuk postižu samo umjerenu korelaciju UZV nalaza u različitim anatomskim regijama u bolesnika s različitim dijagnozama (26-28). Shodno tome, standardizacija i interpretacija ultrazvučnih nalaza je neophodno potrebna s ciljem poboljšanja vrijednosti reumatološkog ultrazvuka (29-30). Aktualno se na razini Europe provodi inicijativa pod nazivom TUI (eng. *targeted ultrasound initiative*), koja između ostalih zadataka ima za cilj što ujednačeniju tehniku dobivanja pojedinih UZV nalaza i interpretaciju u skladu s kriterijima koji se još uvijek razrađuju u sklopu toga velikog projekta u koji je uključena i Hrvatska (31).

Edukacijski programi muskuloskeletnog ultrazvuka bazirani su i provode se uglavnom putem sive skale ultrazvuka (29,32-34). Poboljšanje kvalitete izvođenja dijagnostičkog ultrazvuka putem korištenja standardnih tehnika i pozicija za pojedine zglobove preduvjet su za optimizaciju ultrazvučnih nalaza. Vrlo malo je podataka o učinku treninga na kvalitetu i točnost ultrazvučnih nalaza. Noviji danski rad iz 2012. apostofira važnost UZV treninga i korištenja tutora u očitavanju nejasnih nalaza na kvalitetu i točnost pojedinih UZV nalaza (35).



Provođenje standardnih tehnika postavljeno je kao zahtjev i od OMERACT skupine (29).

Potencijalna buduća primjena UZV moguća je u kratkoročnom i dugoročnom praćenju uspjeha terapije, posebice biološke terapije, te rane detekcije promjena hrskavice u RA, ali i drugim upalnim reumatskim bolestima poput psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Klasična ultrasonografija putem B-moda omogućava brzu i točnu diferencijaciju između sinovitisa i si-

novijalnog izljeva (36-38), dok primjena Power Doppler tehnike omogućava dobar uvid u perfuziju sinovijalnog tkiva koja odražava aktivnost upalnog procesa (39-40). Primjena visokofrekventnog UZV s ciljem provođenja ultrazvučno vođenih punkcija, osobito u području malih zglobova šaka pokazala se puno točnijom metodom nego palpacijom vođena punkcija (96 vs. 59%) (41). Na taj način značajno je smanjena i mogućnost ozljeda tetiva, krvnih žila i živaca (41-42).

## Literatura

1. Perić P. *Patološke promjene ramenog zgloba u ranoj fazi reumatoidnog artritisa prikazane primjenom ultrazvuka, magnetske rezonance i Power dopplera*. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet u Zagrebu. 2011.
2. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:268-71.
3. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:1-5.
4. Meenagh G, Filippucci E, Kane D, Tagart A, Grassi W. Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. *Rheumatology* 2007;46:3-5.
5. Grassi W, Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:55-60.
6. Scheel AK, Hermann KGA, Ohrndorf S. et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006;65:595-600.
7. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-2112.
8. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Dannekiold-Samsøe B, Bliddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1049-1053.
9. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:116.
10. Naredo E, Moller I, Moragues C. et al. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis* 2006;65:14-19.
11. Koski JM, Saarakkala S, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H. Power Doppler ultrasonography and synovitis. Correlating ultrasound imaging with histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipments. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1590-1595.
12. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG. et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-2770.
13. Brown AK, O'Connor PJ, Roberts TE. et al. Ultrasonography for rheumatologists: the development of specific competency based educational outcomes. *Ann Rheum Dis* 2006;65:629-36.
14. Grassi W, Tittarelli E, Blasetti P, Pirani O, Cervini C. Finger tendon involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:786-794.
15. Zanetti M, Hodler J. Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) der Tendinopathien. *Orthopäde* 1995;24:200-208.
16. Lehtinen A, Taavitsanen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:143-148.
17. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:467-85.
18. Raza K, Lee CY, Pilling D. et al. Ultrasound guidance allows accurate needle replacement and aspiration from small joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:976-9.
19. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol* 2007;25:5-10.
20. Koski JM. Ultrasound guided injections in rheumatology. *J Rheumatol* 2000; 27(9):2131-38.
21. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B. The Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:641-9.

22. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA. et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1107-1116.
23. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG. et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2958-2967.
24. Filippucci E, Farina A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63:740-743.
25. Filippucci E, Unlu Z, Farina A, Grassi W. Sonographic training in rheumatology: a self teaching approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:565-567.
26. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W. et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1043-1049.
27. Naredo E, Moller I, Moragues C, De Agustin JJ, Scheel AK, Grassi W. et al. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis* 2006;65:14-19.
28. Koski JM, Saarakkala S, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H. et al. Assessing the intra- and inter-reader reliability of dynamic ultrasound images in power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1658-1660.
29. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Iagnocco A, Filippucci E, Backhaus M, Scheel AK. et al. The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions. *J Rheumatol* 2007;34:848-851.
30. Naredo E, Bijlsma JW, Conaghan PG, Acebes C, Balint P, Hammer HB. et al. Recommendations for the content and conduct of EULAR Musculoskeletal Ultrasound Courses. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1017-1022.
31. Targeted Ultrasound Initiative - TUI. "Promoting national action". Summit meeting II - 16th April, 2012, Amsterdam.
32. Brown AK, O'Connor PJ, Wakefield RJ, Roberts TE, Karim Z, Emery P. Practice, training, and assessment among experts performing musculoskeletal ultrasonography: toward the development of an international consensus of educational standards for ultrasonography for rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2004;51:1018-1022.
33. Filippucci E, Meenagh G, Ciapetti A, Iagnocco A, Taggart A, Grassi W. E-learning in ultrasonography: a web based approach. *Ann Rheum Dis* 2007;66:962-965.
34. Taggart A, Filippucci E, Wright G, Bell A, Cairns A, Meenagh G. et al. Musculoskeletal ultrasound training in rheumatology: the Belfast experience. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:102-105.
35. Ellegard K, Torp-Pedersen S, Christensen R, Stoltenberg M, Hansen A, Lorenzen T. et al. Feasibility of a standardized ultrasound examination in patients with rheumatoid arthritis: a quality improvement among rheumatologists cohort. *BMC Musculoskeletal Disord* 2012;13:35.
36. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H. et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382-5.
37. Grassi W, Filippucci E, Farina E, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000;43:969-76.
38. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:467-85.
39. Qvistgaard E, Rogind H, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann Rheum Dis* 2001;60:690-693.
40. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1049-1053.
41. Raza K, Lee CY, Pilling D. et al. Ultrasound guidance allows accurate needle replacement and aspiration from small joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:976-9.
42. Grassi W, Farina A, Filippucci E. et al. Sonographically guided procedures in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:347-53.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK U PROCJENI UPALNE AKTIVNOSTI U REUMATOIDNOM ARTRITISU ROLE OF DIAGNOSTIC ULTRASOUND IN ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Nadica Laktašić Žerjavić ♦ Porin Perić

### Sažetak

Napredak tehnologije u ultrazvučnoj dijagnostici mišićnokoštanog sustava omogućio je visoku osjetljivost i specifičnost dijagnostičkog ultrazvuka u detekciji upale i destruktivnih promjena u reumatoidnom artritisu, a s druge strane primjena biološke terapije u liječenju reumatoidnog artritisa dovela je do potrebe za razvojem sve osjetljivijih i pouzdanijih mjernih instrumenata za procjenu učinkovitosti liječenja. Tako je ultrazvuk nadopunjen power doplerom prepoznat prvo

u kliničkim istraživanjima, a potom i u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao metoda procjene aktivnosti bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Stoga je u članku dan poseban naglasak na primjenu dijagnostičkog ultrazvuka nadopunjenog upotrebom power doplera u procjeni aktivnosti bolesti što pomaže u donošenju terapijske odluke i praćenju bolesnika s reumatoidnim artritisom, a s krajnjim ciljem postizanja remisije bolesti.

### Ključne riječi

ultrazvuk, power dopler, reumatoidni artritis, aktivnost bolesti, učinkovitost liječenja

### Summary

Since biologics have been introduced for the treatment of rheumatoid arthritis a need for reliable imaging modality to assess treatment efficacy have been opened. In the last years through technological advances diagnostic ultrasound has become highly sensitive and specific method for detection of inflammatory and destructive changes in rheumatoid arthritis. Thus, high resolution

ultrasound enhanced by power Doppler has been recognized in clinical studies and in every day work as useful method for assessment of disease activity. Here we give special interest in application of diagnostic ultrasound enhanced by power Doppler for assessment of inflammatory activity, therapeutic decision and monitoring to attain remission in rheumatoid arthritis patients.

### Keywords

ultrasonography, power Doppler, rheumatoid arthritis, disease activity, therapy monitoring

### Uvod

Dijagnostički ultrazvuk (UZV) visoke rezolucije nadopunjen power doplerom (PD) postao je uobičajena metoda oslikavanja za rano otkrivanje sinovitisisa (tj. za rano postavljanje dijagnoze), zatim za procjenu aktivnosti etablirane bolesti te time i za praćenje učinkovitosti različitih modaliteta liječenja (posebice biološke terapije), zatim za procjenu progresije strukturnih oštećenja - erozija i u konačnici za utvrđivanje remisije bolesti kao krajnjeg cilja liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) (1-5). Navedeno je omogućeno značajnim tehnološkim napretkom UZV aparata za mi-

šićnokoštani sustav. Tako danas UZV nadopunjen PD predstavlja osjetljivu metodu za prikaz osnovnih patoloških procesa u RA, tj. za prikaz izljeva i zadebljanja sinovijalne ovojnice u zglobovima i oko tetiva, zatim za prikaz erozija kosti te za prikaz povećanog protoka u sinovijalnoj ovojnici. Za postavljanje dijagnoze kao i za potvrdu remisije bolesti uputno bi bilo UZV nadopunjenim PD pregledati što više zglobova (po mogućnosti sve dostupne i u RA zahvaćene zglobove) čime se postiže velika osjetljivost pretrage no to je vremenski vrlo zahtijevno i često neprikladno u svakodnevnoj kliničkoj

praksi pa se pregled često ograničava na bolne i/ili otečene zglobove (6-14). S druge strane za procjenu aktivnosti bolesti u bolesnika s RA do danas je razvijeno nekoliko ultrazvučnih bodovnih sustava kojima je pregled ograničen na manji broj reprezentativnih zglobova kako bi se skratilo vrijeme pregleda i omogućila njihova primjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi bez značajnijeg umanjenja njihove osjetljivosti u procjeni aktivnosti bolesti (15,16).

T2T strategija (eng. *treat to target*) liječena RA ima za cilj u što kraćem vremenu postizanje kontrole

### **Procjena aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu.**

UZV tehnika pregleda zglobova u reumatologiji uključuje pregled anatomskih struktura u B-modu, tzv. sivoj skali (SS-UZV, eng. *gray-scale ultrasound - GSUS*) i detekciju protoka pomoću doplerskih modaliteta, primarno PD (PD-UZV, eng. *power Doppler ultrasound - PDUS*). UZV nadopunjen PD je osjetljiv instrument za detekciju promjena u okozglobnim i zglobnim mekotivnim strukturama kao i na površini kosti. 2005. godine radna skupina za procjenu ishoda u reumatologiji, odnosno OMERACT UZV radna skupina (eng. *The OMERACT US group; OMRAC - The Outcome Measures in Rheumatology*) publicirala je konsenzus kojim su jasno definirani osnovni patološki procesi u upalnom artritisu (19). U RA bitno je prepoznati izljev, sinovijalnu hipertrofiju, tenosinovitis i erozije. *Izjev* je definiran kao abnormalan hipoehogen ili anehogen intraartikularni materijal koji je pomičan i kompresibilan, ali u njemu se ne prikazuje PD signal. *Sinovijalna hipertrofija* predstavlja abnormalano hipoehogeno intraartikularno tkivo koje nije pomično i koje je slabo kompresibilno i unutar kojeg se može prikazati PD signal. *Tenosinovitis* je hipoehogeno ili anehogeno zadebljano tkivo, sa ili bez prisutnosti izljeva između tetive i ovojnice tetive, a koje se prikazuje na dvije okomite ravnine i može pokazivati znakove protoka na PD. *Erozija* je intraartikularni prekid kontinuiteta površine kosti koji se prikazuje u dvije okomite ravnine (19).

UZV pregled u reumatologiji nezamisliv je bez upotrebe doplera (eng. *Doppler mode*) koji se temelji na Dopplerskom efektu, a opisuje ga povećanje frekvencije zvuka pri refleksiji UZV od objekta koji se kreće prema sondi i odnosno smanjenje frekvencije kada se objekt kreće od sonde. Obojeni dopler (eng. *colour Doppler*) kombinira doplerski efekt s prikazom u živom vremenu tj. informacija s doplera integrira se sa slikom u sivoj skali uz kodiranje protoka bojom (crveni signal - protok prema sondi, plavi signal - protok od sonde). Za prikaz protoka malih brzina u malim krvnim žilama koristi se PD (eng. *power Doppler*) što je posebno važno u reumatologiji za detekciju protoka u sinovijalnoj ovojnici. Na PD-u protok se prikazuje samo jednom bojom (naj-

bolesti tj. remisije bolesti što se postiže redovitim periodičkim pregledima bolesnika na kojima se vrši procjena aktivnosti i progresije bolesti te učinkovitosti liječenja s ciljem modifikacije terapije do postizanja remisije bolesti. Čini se da UZV nadopunjen power doplerom, uz ostale instrumente praćenja aktivnosti bolesti (SE, CRP, broj bolnih i otečenih zglobova, DAS28, HAQ), može značajno pridonijeti donošenju ispravne i pravovremene terapijske odluke i time potpomoći ostvarivanju T2T strategije i u konačnici dovesti do boljeg ishoda bolesti (17,18).

češće crvenom) neovisno o smjeru protoka u odnosu na sondu. Prikazivanjem i kvantifikacijom protoka na PD-u možemo procijeniti aktivnost sinovitisa u svakom pojedinom zglobu te pratiti učinkovitost liječenja (učinkovitost liječenja dovodi do negativizacije protoka na PD-u) (6,20-23). Aktivnost sinovitisa pomoću PD procjenjuje se semikvantitativno ovisno o broju signala, zatim ovisno o tome jesu li ti signali pojedinačni ili konfluiraju te o površini zgloba u kojoj se signali prikazuju (stupanj 0-3; 0=odsutan, nema signala; 1=blagi sinovitis, prikaz jednog ili nekoliko pojedinačnih signala; 2=umjereni sinovitis, konfluirajući signali; 3=teški sinovitis, signali prisutni u više od 50% površine zgloba). Treba znati da nije svaki signal unutar zgloba ujedno i patološki. Današnji moderni UZV aparati omogućuju prikaz protoka u tzv. žilama hranilicama (eng. *feeding blood vessels*). Kako su angiogeneza i hipervaskularizacija sinovijalne membrane glavni patološki mehanizam odgovoran za invazivna svojstva reumatoidnog panusa (24-26) postoji jasan odnos između aktivnosti upale i sinovijalne vaskularizacije što čini procjenu protoka PD-UZV opravdanim načinom procjene aktivnosti sinovitisa u RA (27).

Usporedba između UZV i drugih dijagnostičkih metoda, klasičnog RTG, CT, MR, scintigrafije kosti tehnicijem potvrdila je validnost UZV u detekciji sinovijalne upale uz značajno poboljšanje senzitivnosti i specifičnosti korištenjem doplerske tehnologije - PD (28-30). UZV nadopunjen PD i MR nedvojbeno su značajno osjetljiviji u detekciji sinovitisa i erozija u odnosu na klinički pregled i konvencionalne RTG snimke. Stoga u slučaju urednog konvencionalnog RTG nalaza za potvrdu/isključenje dijagnoze upalnog artritisa nepohodno je učiniti UZV pregled nadopunjen PD. Istraživanja ukazuju da je osjetljivost UZV nadopunjenog PD i MR podjednaka u detekciji sinovitisa (29) no MR je osjetljiviji u detekciji erozija kosti te jedini može pokazati preteče erozija kroz prikaz edema kosti. U istraživanjima procjena aktivnosti bolesti pomoću UZV nadopunjenog PD pokazuje statistički značajno bolju povezanost s radiografskom progresijom (napredovanjem erozivnih promjena zglobova) u odnosu na klinički pregled i



laboratorijske pokazatelje upalne aktivnosti (SE, CRP, DAS28) što UZV nadopunjen PD svrstava u osjetljivu i pouzdanu metodu za procjenu ishoda i dugoročno praćenje bolesnika s RA (3). Loeuille i suradnici pokazali su da ultrazvučni bodovni sustav za procjenu sinovitisa koji uključuje SS-UZV i PD-UZV procjenu bolje korelira s radiografskim Sharpovim indeksom nego DAS28 te da bolje predviđa progresiju destruktivnih zglobnih promjena od DAS28 indeksa (31). Također UZV pregled nadopunjen PD važan je u razlikovanju aktivne i inaktivne upale u bolesnika s kliničkom remisijom bolesti te se time uvodi i pojam ultrazvučne remisije bolesti (4,32).

Nema opće prihvaćenog UZV protokola za procjenu aktivnosti bolesti u RA (33), no svi protokoli uključuju pregled pojedinih malih zglobova šaka, a većina i stopala, pri čemu je potrebno koristiti linearnu sondu visoke rezolucije i frekvencije od najmanje 10 MHz (10-20 MHz) uz mogućnost korištenja PD. Uobičajeno se UZV vrši procjena ručnih (RC) zglobova, metakarpofalangealnih (MCP), proksimalnih interfalangealnih (PIP) i metatarzofalangealnih (MTP) zglobova uz točno pozicioniranje sonde i bolesnika pri pregledu te sistematičnost pregleda zglobova čime se postiže standardizacija pregleda i reproducibilnost nalaza. Za pregled RC zgloba koristi se sagitalni uzdužni prikaz s dorzalne/ekstenzorne strane zgloba u ravnini s ekstenzornim tetivama i s 3. metakarpalnom kosti. Pojedini indeksi uključuju i procjenu tenosinovitisa s ekstenzorne, fleksorne i ulnarne strane ručnog zgloba. Za prikaz izljeva i sinovijalne hipertrofije te protoka na PD pri pregledu MCP i PIP zglobova šaka koristi se sagitalni uzdužni prikaz s dorzalne/ekstenzorne i/ili palmarne/fleksorne strane u položaju ekstenzije zgloba. Pojedina istraživanja ukazuju da je prikaz MCP i PIP zglobova s fleksorne/palmarne strane osjetljiviji za prikaz sinovitisa (34). Dodatnim prikazom MCP zglobova s dorzalne/ekstenzorne strane u položaju fleksije zgloba može se bolje detektirati prisutnost erozija u zglobu. Sagitalni uzdužni prikaz s dorzalne/ekstenzorne strane i/ili plantarne/fleksorne strane MTP zglobova u položaju ekstenzije zgloba koristi se za prikaz izljeva i sinovijalne hipertrofije te protoka na PD te za prikaz erozija koje se ipak bolje prikazuju s plantarne strane uz napomenu da je pri pregledu MTP zgloba 5. prsta za punu evaluaciju erozija potrebno zglob pregledati sa svih strana, tj. i s lateralne strane. Također ponekad je radi dorzalne subluksacije MTP zglobova UZV pregled moguće učiniti jedino s plantarne/fleksorne strane. Kako je pregled svih navedenih zglobova vremenski zahtijevan osmišljeni su različiti UZV protokoli i bodovni sustavi kojima se pokušao broj pregledanih zglobova smanjiti na reprezentativan broj koji će biti dovoljno osjetljiv za detekciju sinovitisa i dobro korelirati s općom aktivnosti bolesti te biti pogodan za

primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U navedenim UZV protokolima i bodovnim sustavima intenzitet sinovitisa se procjenjuje semikvantitativno kako na svojoj skali tako i pomoću PD (stupanj 0-3) (1,15,35,36). Na svojoj skali procjena sinovitisa vrši se na osnovi prikaza izljeva u zglobu i/ili zadebljanja sinovijalne ovojnice zgloba. Na power dopleru procjena sinovitisa vrši se na osnovi procjene jačine protoka krvi detektibilnog u sinoviji. Erozijske i tenosinovitis/peritendinitis najčešće se ocjenjuju samo kao prisutni ili odsutni.

Naredo i suradnici predložili su pojednostavljeni 12-zglobni UZV protokol za procjenu opće upalne aktivnosti u RA koji uključuje oba ručna zgloba, 2. i 3. MCP i PIP zglob šaka te oba koljena (15,37). Nedostatak ovog protokola je što ne uključuje MTP zglobove stopala od kojih je čini se najvažnije pregledati 2. i 5. MTP zglob (1. MTP zglob se isključuje radi često prisutnih degenerativnih promjena, a 5. uključuje jer su tu najčešće prisutne upalne promjene u RA).

Backhaus i suradnici predložili su još pojednostavljeniji 7-zglobni UZV protokol (tzv. njemački UZV7 protokol; eng. *German US7 score*) (16). Oni su uvidjeli potrebu evaluacije zglobova stopala (a ne samo šaka), no kako bi se smanjio ukupan broj zglobova koji se pregledavaju ovaj protokol uključuje pregled zglobova šaka i stopala samo na dominantno zahvaćenoj šaci i stopalu (RC zglob, 2. i 3. MCP i PIP zglob dominantne šake te 2. i 5. MTP zglob dominantnog stopala - ukupno 7 zglobova). Prema ovom protokolu za procjenu sinovitisa i tenosinovitisa na svojoj skali (SS-UZV, eng. *GSUS*) RC zglob se pregledava s dorzalne (paralelno s ekstenzornim tetivama), palmarne (paralelno s n. medijanusom) i ulnarne strane (paralelno s m. ekstenzor carpi ulnaris). MCP zglobovi se pregledavaju s dorzalne strane za procjenu sinovitisa te s palmarne strane za procjenu peritendinitisa. Erozijske MCP zglobova se procjenjuju s dorzalne i palmarne strane (2. MCP dodatno i s radijalne strane). PIP zglobovi šaka pregledavaju se s palmarne strane za procjenu sinovitisa te s dorzalne i palmarne strane za procjenu erozija. MTP zglobovi se pregledavaju s dorzalne strane za procjenu sinovitisa, a s dorzalne i plantarne strane za procjenu erozija uz nadopunu da se 5. MTP zglob za procjenu erozija gleda dodatno s lateralne strane. Sinovitis na svojoj skali svih navedenih zglobova (SS-UZV zbroj, eng. *GSUS score*) procjenjuje se semikvantitativno (0 = odsutan, 1 = blagi, mala količina anehogenog/hipoehogenog materijala ispod zglobne kapsule; 2 = umjereni, zglobna kapsula je elevirana paralelno s razinom zglobnog prostora; 3 = teški, jaka distenzija zglobne kapsule). Tenosinovitis/peritendinitis i erozijske procjenjuju se kao prisutne ili odsutne (bodovanje 1 ili 0). Svi navedeni zglobovi dodatno se evaluiraju pomoću PD (PD-UZV zbroj, eng. *PDUS score*) i to RC, MCP, PIP zglobovi šaka s palmarne i dorzalne

strane, a MTP zglobovi stopala samo s plantarne strane. Najveći rezultat za sinovitis ovim bodovnim sustavom na SS-UZV (eng. *GSUS*) iznosi 27, a na PD-UZV (eng. *PDUS*) 39. Najveći rezultat za tenosinovitis/peritendinitis na SS-UZV (eng. *GSUS*) iznosi 7 i na PD-UZV (eng. *PDUS*) 21. Najveći rezultat za erozije iznosi 14. Uvidom u točan protokol pregleda zaključujemo da je on dosta zahtijevan iako se pregledava samo 7 zglobo-

## Zaključak

Dijagnostički UZV nadopunjen PD kao neionizirajuća, dostupna i reproducibilna metoda oslikavanja predstavlja dragocjenu metodu u reumatologiji za procjenu aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu te stoga nalazi svoju primjenu u svakodnevnoj klinič-

koj praksi kao nadopuna kliničkom pregledu pri procjeni učinkovitosti liječenja i donošenja terapijske odluke uz napomenu za potrebom postizanja konsenzusa oko općeprihvaćenog UZV protokola za procjenu aktivnosti bolesti.

## Literatura

1. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Henriksen M, Bliddal H. Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis - assessment of concurrent validity. *Rheumatology* 2009;48:254-7.
2. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C. i sur. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:35-40.
3. Naredo E, Collado P, Cruz A. i sur. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* 2007;57:116-24.
4. Saleem B, Brown AK, Keen H. i sur. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis* 2011;70:792-8.
5. Perić P, Laktašić Žerjavić N. The value of sonography and power Doppler in the detection of early arthritis. *Reumatizam* 2011;58:94-104.
6. Wakefield RJ, D'Agostino MA. Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. Expert Consult Premium Edition. Philadelphia: EULAR Saunders Elsevier. 2010:370.
7. Hayashi D, Guermazi A, Hunter DJ. Osteoarthritis year 2010 in review: imaging. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:354-60.
8. Fornage BD. The case for ultrasound of muscles and tendons. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000;4:375-91.
9. Bruyn GAW, Schmidt WA. How to perform ultrasound-guided injections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:269-79.
10. Backhaus M. Ultrasound and structural changes in inflammatory arthritis: synovitis and tenosynovitis. *Ann NY Acad Sci* 2009;1154:139-51.
11. Farrant MJ, O'Connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: synovitis. *Skeletal Radiol* 2007;36:269-79.
12. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:693-700.
13. Laktašić Žerjavić N, Perić P. Ultrasonographic semiology - correlation between anatomy and sonography of musculoskeletal tissue. *Reumatizam* 2011;58:85-93.
14. Laktašić Žerjavić N, Perić P. Standardised ultrasound scanning of the shoulder - normal and basic pathological findings. *Reumatizam* 2010;57:54-61.
15. Naredo E, Rodríguez M, Campos C. i sur. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:515-22.
16. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H. i sur. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194-201.
17. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ. i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
18. Schoels M, Knevel R, Aletaha D. i sur. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2010;69:638-43.
19. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M. et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485-7.
20. Schmidt WA, Backhaus M. What the practising rheumatologist needs to know about the technical fundamentals of ultrasonography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:981-99.

21. Backhaus M, Burmester GR, Greber T. i sur. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641-9.
22. McNally EG. Ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status. *Skeletal Radiol* 2008;37:99-113.
23. Iagnocco A, Epis O, Delle Sedie A. i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVII. Role of colour Doppler and power Doppler. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:759-62.
24. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1346-8.
25. FitzGerald O, Bresnihan B. Synovial membrane cellularity and vascularity. *Ann Rheum Dis* 1995;54:511-5.
26. Koch AE. Angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:951-62.
27. Lindblad S, Hedfors E. Intraarticular variation in synovitis: local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated. *Arthritis Rheum* 1985;28:977-86.
28. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D. i sur. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232-45.
29. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A. i sur. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2434-41.
30. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-12.
31. Loeuille D, Sommier JP, Michel-Batot C, Saulliere N, Rat AC, Dintinger H. i sur. ScUSI, an ultrasound inflammatory score predicts Sharps progression at 7-months in RA patients (abstract). *Arthritis Rheum* 2006;54 Suppl:S139.
32. Smolen JS, Aletaha D. Monitoring rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:252-8.
33. Dougados M, Jousse Jolin S, Mistretta F. i sur. Evaluation of several ultrasonography scoring systems of synovitis and comparison to clinical examination: Results from a prospective multicenter study of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:828-33.
34. Vlad V, Berghea F, Libianu S. i sur. Ultrasound in rheumatoid arthritis: volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:124.
35. Stone M, Bergin D, Whelan B, Maher M, Murray J, McCarthy C. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol* 2001;28:1979-82.
36. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Henriksen M, Bliddal H. Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis assessment of concurrent validity. *Rheumatology* 2009, 48:254-7.
37. Naredo E, Bonilla G, Gamero F. i sur. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: A comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375-81.
38. Van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579-81.

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

## AKUTNO BUBREŽNO ZATAJENJE KOD BOLESNICE S NASLJEDNOM MIOPATIJOM ACUTE RENAL FAILURE IN A PATIENT WITH CONGENITAL MYOPATHY

Melanie Ivana Čulo ♦ Ana Gudelj Gračanin ♦ Joško Mitrović  
Silva Pukšić ♦ Anamarija Sutić ♦ Jadranka Morović-Vergles

Nasljedne miopatije čine skupinu bolesti uzrokovanih poremećajem proizvodnje energije u skeletnim mišićima te mogu biti uzrokom povišenih vrijednosti kreatin-kinaze. Uzrokovane su nasljednom poremećajem metabolizma glikogena, lipida i purina ili poremećajem transporta elektrona u mitohondrijima. Najčešće se simptomi javljaju u djetinjstvu i adolescenciji, ali mogu se prvi puta mogu javiti i u odrasloj dobi. Dominantno kliničko obilježje su bolovi i slabost mišića vezana uz napor.

U radu smo prikazali 23-godišnju bolesnicu s anamnestičkim podacima o slabosti i bolovima u mišićima uzrokovanim fizičkim aktivnostima koji se javljaju od djetinjstva. Prije dvije godine primljena je u Kliniku zbog rabdomiolize (kojoj je prethodila veća fizička aktivnost) uz mioglobulinuriju i posljedično akutno bubrežno zatajenje. Liječena je hemodijalizom uz normalizaciju bubrežne funkcije. Nalaz EMNG je bio uredan. PHD nalaz biopsata deltoidnog mišića upućivao je na upalnu miopatiju te je započeto liječenje glukokortikoidima. Tijekom te hospitalizacije nakon pomno uzetih anamnestičkih podataka posumnjano je na nasljednu miopatiju. Nakon nekoliko mjeseci, po izostavljanju glukokortikoida dolazi do povišenih vrijednosti kreatin-

kinaze te je ponovljena obrada. EMNG nalaz i vrijednosti ANA, anti-Mi te anti-Jo1 antitijela bile su uredne. Zbog osnovane sumnje na nasljednu miopatiju bolesnici je u Izraelu u Kliničkoj bolnici Hadassah u Jeruzalemu učinjena genska analiza i ustanovljena mutacija oba gena za karnitin palmitoil transferazu II (CPT II) uz posljedičnu deficijenciju transferaze.

U bolesnika s povišenim vrijednostima kreatin-kinaze, nakon detaljnih anamnestičkih podataka i fizikalnog pregleda diferencijalnodijagnostički moramo misliti i na nasljedne miopatije. Deficijencija karnitin palmitoil transferaze II urokuje poremećaj transporta dugo-lančanih masnih kiselina u mitohondrije i najčešći je oblik rekurentnih rabdomioliza u nasljednim miopatijama. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Simptomi nastaju nakon težih fizičkih aktivnosti, gladovanja, infekcija ili izlaganja hladnoći. Između napada bolesnici su obično bez simptoma. Kod navedenog deficita preporučuje se bolesniku restrikciju unosa lipida, izbjegavanja potencijalnih okidača rabdomiolize uz dijetetske mjere koje uključuju unos srednje-lančanih umjesto dugo-lančanih masnih kiselina.

**Ključne riječi:** nasljedna miopatija, akutno bubrežno zatajenje, prikaz bolesnika



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

## KALCINOZA U DVIJE ODRASLE BOLESNICE S DERMATOMIOZITISOM CALCYNOSIS IN TWO ADULT FEMALE PATIENTS WITH DERMATOMYOSYTIS

Goran Šukara ♦ Ivan Padjen ♦ Dubravka Bosnić ♦ Mislav Cerovec ♦ Marija Bakula  
Mirna Sentić ♦ Marko Barešić ♦ Miroslav Mayer ♦ Nada Čikeš ♦ Branimir Anić

Dermatomiozitis je sustavna autoimuna bolest iz skupine idiopatskih upalnih miopatija. Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza mišićne slabosti, povišenih enzima mišićnog podrijetla u serumu, odgovarajućih elektromioneurografskih promjena, histopatoloških promjena mišića te karakterističnih promjena kože. Profil autoantitijela je pomoćno sredstvo u dijagnostici, ali je koristan u definiranju podtipova bolesti. Osnova farmakološke terapije su glukokortikoidi. U liječenju se primjenjuju drugi imunosupresivi - uključujući metotrekstat, azatioprin, ciklosporin A te intravenski imunoglobulini i rituksimab. Kalcinoza - pojava ektopičnih kalcifikata u mekim čestima - javlja se kao očitovanje dermatomiozitisa u 10-70% djece i adolescenata te u oko 30% odraslih bolesnika. Rijetka je u polimiozitisu i ne javlja se u miozitisu s inkluzijskim tjelešcima. Češća je kod bolesnika u kojih je dijagnoza postavljena kasnije i u onih s težim i refrakternim tijekom bolesti. Može značajno utjecati na funkcionalni status i kvalitetu života, nevezano uz aktivnost same upalne bolesti. Patogeneza kalcinoze nije jasna, a mogućnosti farmakološkog liječenja su skromne. Kirurško liječenje dolazi u obzir u određenim slučajevima, međutim nije prikladno ako je riječ o multiplim kalcifikatima, nije etiološko i nosi povišen rizik od razvoja infekcije.

Prikazane su dvije bolesnice oboljele od dermatomiozitisa u odrasloj dobi. U obje bolesnice javila se značajna kalcinoza kao manifestacija bolesti.

Bolesnica u dobi od 22 godine javila se u reumatologu zbog teške mišićne slabosti uz karakterističan osip kože lica i ruku. Primjerenom obradom isključene su druge miopatije i postavljena je dijagnoza dermatomiozitisa. Započeta je terapija glukokortikoidima, a nakon smiriva-

nja aktivne bolesti postupno je reducirana doza lijeka te je bolesnica liječena fizikalnom terapijom. Tijek bolesti kompliciran je blažim ili težim relapsom na svaki pokušaj ukidanja kortikosteroidne terapije i razvojem kalcifikata u glutealnoj regiji obostrano te velikog pločastog kalcifikata u području lijeve natkoljenice. Prvotno povišenjem doze glukokortikoida, a kasnije i uvođenjem azatioprina dolazi do remisije mišićnih i kožnih manifestacija bolesti, no bez zaustavljanja napredovanja kalcinoze. U daljnjem tijeku bolesti kalcinoza postaje osnovni uzrok tegoba, smanjenog funkcionalnog statusa i kvalitete života. Zbog neučinkovitosti medikamentozne terapije učinjena je resekcija kalcifikata lijeve natkoljenice. Zahvat je protekao bez komplikacija i rezultirao smanjenjem tegoba i poboljšanjem kvalitete života.

Bolesnica u dobi od 21 godine prezentirala se mišićnom slabošću i karakterističnim promjenama kože te je učinjenom obradom postavljena dijagnoza dermatomiozitisa, a kasnije i sindroma preklapanja s dominantnim dermatomiozitisom. U daljnjem tijeku bolesti došlo je do razvoja opsežnih kalcifikata u području gornjih i donjih udova, kasnije i trupa. Uvođenjem imunosupresivne terapije postupno je došlo do regresije mišićnih i kožnih očitovanja bolesti, ali bez zadovoljavajućeg učinka na kalcinozu. Zbog lokalizacije, proširenosti i veličine kalcifikata zaključeno je da bi rizik nadmašio korist od kirurškog liječenja te se od istoga odustalo.

Zaključno, potreban je individualan pristup rješavanju problema kalcinoze budući da djetotvorne (etiološke) terapije nema, a da svi bolesnici nisu prikladni za operativno liječenje.

**Ključne riječi:** kalcinoza, dermatomiozitis, prikaz dvije bolesnice

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

**USPJEŠNO LIJEČENJE FOKALNOG MIOZITISA POTKOLJENICE  
PRIMJENOM TOKSINA BOTULINA A - PRIKAZ BOLESNIKA**  
**SUCCESSFUL TREATMENT OF FOCAL MYOSITIS OF TIBIA  
USING BOTULINUM TOXIN A - A CASE REPORT**

Joško Mitrović ♦ Silva Pukšić ♦ Melanie Ivana Čulo ♦ Ana Gudelj Gračanin  
Anamarija Sutić ♦ Jadranka Morović-Vergles

Fokalni miozitis je rijetka, najčešće benigna bolest (pseudotumor) skeletnih mišića karakterizirana tumoroznim uvećanjem unutar pojedinog mišića i histopatološkim značajkama intersticijskog miozitisa. Nastanak fokalnog miozitisa moguć je na raznim anatomskim lokalizacijama no obično zahvaća muskululus vastus lateralis, muskululus gastroknemius i aduktorne mišiće. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi tromboflebitis, tumor mekih tkiva, infektivni proces, eozinofilni fasciitis, osificirajući, proliferativni i/ili lokalizirani nodularni miozitis, amiloidoza, neurogena hipertrofija i pseudohipertrofija.

Etiologija nije poznata. Pretpostavlja se da denervacijske lezije mogu biti povezane s lokaliziranom miopatijom. Opisani su slučajevi fokalnog miozitisa potkoljenice nastalog nakon S1 radikulopatije kao i povezanost lokaliziranog miozitisa, mišićne hipertrofije, denervacije i radikularnog distresa.

U većini slučajeva fokalnog miozitisa lezije spontano regresiraju, a relapsi su rijetki pa liječenje nije potrebno i dugoročno je prognoza dobra. Pri potrebi liječenja mogućnosti su brojne od primjene nesteroidnih antireumatika, glukokortikoida, zračenja, kirurške ekscizije do imunosupresiva.

U radu je prikazan pedeset trogodišnji bolesnik s tumoroznom oteklinom lijeve potkoljenice. U laboratorijskim nalazima utvrđene su neznatno povišene serumske vrijednosti kreatin kinaze i mioglobina. Elektromioneurografski (EMNG) i magnetskom rezonancijom (MR) mišića nađene su karakteristike upalne miopatije, a dijagnoza fokalnog miozitisa potvrđena je patohistološki. U našeg bolesnika klinički simptomi protruzije intervertebralnog diska javili su se nakon pojave fokalnog miozitisa, a slikovnom metodom (MR) i EMNG nalazom je protruzija i.v. diska i radikulopatija potvrđena. Iako u našeg bolesnika nastanku miozitisa nije prethodila klinički jasna radikulopatija, patohistološki je utvrđena neurogena atrofija mišića koja bi mogla upućivati na ranije prisutnu radikulopatiju koja nije bila klinički manifestna.

Liječenje glukokortikoidima, metotreksatom a kasnije i kirurškom ekscizijom nije polučilo zadovoljavajuće rezultate. Tek nakon lokalne infiltracije toksina botulina A nastupilo je kliničko poboljšanje uz nestanak bolova i redukciju volumena potkoljenice.

**Ključne riječi:** fokalni miozitis potkoljenice, toksin botulin A, prikaz bolesnika

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

## ROSUVASTATINOM POTAKNUT AKUTNI UPALNI POREMEĆAJ S MIOZITISOM I HEPATITISOM

### ROSUVASTATIN-INDUCED ACUTE INFLAMMATORY DISORDER WITH MYOSITIS AND HEPATITIS

Daniela Marasović Krstulović ♦ Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Dijana Perković

Rosuvastatin (Crestor) pripada novoj generaciji statina, a primjenjuje se kod bolesnika s raznim oblicima hiperkolesterolemije te u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulata. Odlikuje ga vrlo dobra podnošljivost, a najčešće nuspojave njegove primjene su bolovi u mišićima te porast serumske razine transaminaza. Meta-analize su pokazale da je pojavnost ovih poremećaja kod rosuvastatina značajno manja naspram drugih statina.

Ovdje prikazujemo 56-godišnju bolesnicu s hipertenzijom i hiperkolesterolemijom (kol. 7,2) koja je dva mjeseca prije početka bolesti počela uzimati rosuvastatin. Zaprimljena je zbog vrućice praćene zimicama i tresavicama na Odjel za zarazne bolesti OB "Šibenik" pod sumnjom na sepsu. Liječena je antibioticima širokog spektra nakon uzimanja urinokultura i hemokultura koje su sve pristigle sterilne. Tijekom hospitalizacije zabilježeno je oticanje potkoljenica, gležnjeva i stopala, slabost mišića donjih udova uz visoke akutne reaktante upale (SE 135 mm/h, L 11,9 (seg. 78,1, ly 12,1 %, mono 6,9 %, eo 2,1 %, bazo 0,8 %) Hb 94, MCV 92,3, CRP 191, trombociti 1096) te povišen CK (530). Kako infektivni uzrok bolesti nije pronađen, pod sumnjom na upalnu reumatsku bolest premještena je na Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC Split. Uz istu kliničku sliku utvrdi u bolesnice se utvrdi kolestatski hepatitis (AST 37 j/l, ALT 77 j/l, GGT 456 j/l, AF 647 j/l, bilirubin 7,4 mmol/l, INR 1,1, feritin 477 µg/l). U Klinici je nastavljena infektološka obrada (serologija na CMV, EBV, markeri B i C hepatitisa, antiHIV, Quantiferon test), obrada u smislu autoimune bolesti (ANA,

dsDNA, ENA, ANCA-PR3, ANCA-MPO, AGLM, LK, SLA, AMA) - svi nalazi pristigli su negativni. EMNG-om potkoljenica otkriva se miopatski uzorak, a naknadno pristigla histološka analiza biopata potkoljeničnog mišića opisuje žarišno internalizaciju jezgara u citoplazmu te žarišne nakupine mononukleara. Nalaz je odgovarao blagim upalnim promjenama. Učinjena je kolangiopancreatografija magnetskom rezonancom (MR-CP) bila je uredna. Započeto je simptomatsko liječenje glukokortikoidima u maloj dozi, (16 mg/d), ali tek po prekidu rosuvastatina dolazi do povlačenja oteklina zglobova te postupne normalizacije jetrenih parametara i trombocita. Zbog toga se odustane od prethodno planirane slijepe biopsije jetre. Nakon deset dana liječenja otpuštena je iz bolnice sa slijedećim nalazima: SE 75 mm/h, L 8,3, Hb 97, MCV 87, trombociti 440, AST 20, ALT 20, AF 145, CK 18, CRP 7,6, feritin 236 µg/l. Mjesec dana kasnije, uz već reduciranu i izostavljenu glukokortikoidnu terapiju, bolesnica je bila bez znakova bolesti sa svim laboratorijskim vrijednostima unutar referentnog raspona. Unatoč ponovnog porasta vrijednosti kolesterola za sada nije uveden ni jedan statin. Simptomi i znaci bolesti te laboratorijski poremećaji povukli su se nakon ustezanja rosuvastatina. Mišljenja smo da je rosuvastatin potaknuo ovaj akutni upalni poremećaj te smo ga prijavili kao nuspojavu Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Pregledom literature do sada nismo našli ovakav neželjeni događaj vezan uz primjenu rosuvastatina.

**Ključne riječi:** statini, miopatija, hepatitis, prikaz bolesnika

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

**POVEZANOST POLIMIOZITISA I REUMATOIDNOG ARTRITISA  
- PRIKAZ BOLESNIKA  
POLYMYOSYTIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS  
- A CASE REPORT**

Iva Žagar ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Božidar Ćurković  
Kristina Kovač Durmiš ♦ Nadica Laktašić Žerjavić ♦ Porin Perić

Povezanost polimiozitisa (PM) i reumatoidnog artritisa (RA) opisana je u 58-godišnje bolesnice. Tegobe vezane uz polimiozitis (PM) prethodile su početku reumatoidnog artritisa (RA) za 3 godine, a prezentirale su se bolovima u obje potkoljenice, slabošću proksimalnih mišićnih skupina, povišenom aktivnošću enzima kreatin kinaze (vrijednosti CK 500-1000), tipičnim nalazom elektromioneurografije (miopatske promjene), te pozitivnim anti Jo1 protutijelom. Klinički i laboratorijski je isključena prisutnost miopatskih promjena kao posljedica infektivnih, metaboličkih ili nasljednih stanja. Tada bez kliničkih manifestacije koje bi upućivale na RA ili neki drugi sindrom preklapanja.

U početku bolesti nekonzistentno je liječena Medrolom i MTX-om, uz učestale egzacerbacije bolesti praćene respiratornim infekcijama i febrilitetom. Tegobe tipične za reumatoidni artritis započele su 3 godine kasnije u vidu simetričnog poliartritisa šaka, koljena, nožnih zglobova, te uz pozitivan reumatoidni faktor, radiološke promjene tipične za RA, i prisutan HLA DRB1 antigen. U trenutku pojave artritisa JZ više od 3 sata, izraženi noćni bolovi, pojačan umor. Tegobe od strane polimiozitisa su se prezentirale kao umjerena slabost zdjelice muskulature (otežano ustajanje sa stolca, hod uz

i iz stepenice), te blago povišene vrijednosti kreatin kinaze (CK 522). Korigirana je medikamentozna terapija, povišene su doze GLK-a (Decortin 10 mg), DMARD-a (Methotrexate u dozi od 15-20 mg 1× tjedno) s dobrim učinkom na zglobne i mišićne tegobe. Tijekom boravka provedena je ciljana fizikalna terapija i rehabilitacija u skladu s aktivnošću osnovne bolesti, manualnim mišićnim testom (MMT), te statusom lokomotornog sustava, a s naglaskom na očuvanje i poboljšanje mišićne snage, te prevenciju kontraktura.

Polimiozitis/dermatomiozitis (PM/DM) i reumatoidni artritis (RA) su dvije neovisne upalne reumatske bolesti koje mogu imati različite preklapajuće kliničke, radiološke i patološke manifestacije bolesti. Prisutnost miozitisa u reumatoidnom artritisu i prisutnost upalne artropatije kod PM/DM je jasno opisana u literaturi. Povezanost dobro definiranog PM/DM i RA u istog bolesnika je rijetka. S obzirom da je specifična koincidencija PM i RA dobila relativno malo pozornosti u literaturi, svrha ovog prikaza slučaja je da se opiše bolesnica s dobro definiranim PM koja je tijekom godina razvila klasični RA.

**Ključne riječi:** polimiozitis, reumatoidni artritis, sistemske bolesti vezivnog tkiva



<sup>1</sup>Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za fiziologiju i imunologiju ♦ Medicinski fakultet  
Sveučilište u Zagrebu ♦ Šalata 3 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Zavod za anatomiju ♦ Medicinski fakultet  
Sveučilište u Zagrebu ♦ Šalata 3 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za pedijatriju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>5</sup>Katedra za istraživanja u biomedicini i zdravstvu  
Medicinski fakultet ♦ Sveučilište u Splitu ♦ Šoltanska 2 ♦ 21000 Split

## VISOKA RAZINA ALARMINA HMGB-1 UZ NISKU RAZINU NJEGOVA TOPLJIVA RECEPTORA sRAGE U JUVENILNOM SISTEMNOM ERITEMSKOM LUPUSU

## HIGH LEVEL OF ALARMIN HMGB-1 TOGETHER WITH LOW LEVEL OF ITS SOLUBLE RECEPTOR sRAGE IN JUVENILE SYSTEMIC ERYTHEMIC LUPUS

Dubravka Bobek<sup>1</sup> ♦ Danka Grčević<sup>2</sup> ♦ Nataša Kovačić<sup>3</sup>  
Anita Lukić<sup>4</sup> ♦ Ivan Malčić<sup>4</sup> ♦ Ivan Krešimir Lukić<sup>5</sup> ♦ Marija Jelušić<sup>4</sup>

Iako je patogeneza juvenilnog sistemnog eritemskog lupusa (JSLE) još uvijek nepoznata, u posljednje vrijeme u središtu istraživanja nije više poremećaj u stečenoj nego prirođenoj imunosti koji se smatra primarnim patofiziološkim mehanizmom. Istraživanja u prošlom desetljeću ukazuju da aktivacija stanica prirođene imunosti uvelike ovisi o skupini molekula koja se naziva alarmini ili molekule pridružene oštećenju (DAMP).

Cilj nam je bio istražiti ulogu alarmina HMGB-1 i S100A12 i njihova topljiva receptora sRAGE u bolesnika s JSLE.

U istraživanje je bilo ukupno uključeno 52 djece, od toga 27-ero djece s dijagnozom JSLE (prosječne dobi 14,3 (11-17); 23 djevojčica i 4 dječaka) i 25-ero djece kontrolne skupine (prosječne dobi 13,9 (10-17)). U svih bolesnika uzeta je venska krv pri postavljanju dijagnoze, prije započinjanja medikamentnog liječenja. Koncentracije alarmina HMGB1 i S100A12 te njihova receptora sRAGE izmjerene su pomoću komercijalnih ELISA kitova, dok je genski izražaj alarmina u stanicama određen kvantitativnom lančanom reakcijom polimeraze qRT-PCR.

U usporedbi s kontrolom skupinom, djeca s JSLE imala su značajno povišenu serumsku razinu HMGB-1 uz sniženu serumsku razinu sRAGE. Razina mRNA HMGB-1 je bila povišena u odnosu na kontrolnu skupinu (ali ne statistički značajno), dok se razina mRNA sRAGE nije razlikovala od kontrolne skupine. U JSLE bolesnika s lupus nefritisom (7 bolesnika (26%)) nađene su povišene serumske razine HMGB-1 i sRAGE u odnosu na bolesnike bez lupus nefritisa (razlika nije bila statistički značajna). Također, nađena je povezanost serumske razine HMGB-1 sa sedimentacijom eritrocita i titrom antinuklearnih protutijela (ANA).

Naše istraživanje upućuje na poremećaj regulacije alarminskog sustava u JSLE, što se očituje značajno povišenom serumskom razinom HMGB-1 udruženom s niskom razinom njegovog "mamac" receptora sRAGE. Također smatramo da HMGB-1 može biti korisna smjernica za utvrđivanje aktivnosti bolesti.

**Ključne riječi:** juvenilni sistemski eritemski lupus, alarmin HMGB, solubilni receptor sRAGE

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

## POVIŠENA VRIJEDNOST KREATIN KINAZE U REUMATOLOŠKOJ PRAKSI HIGH LEVEL OF KREATINE KYNASE IN RHEUMATHOLOGY PRACTICE

Ivan Padjen ♦ Marko Barešić ♦ Marija Bakula ♦ Dubravka Bosnić ♦ Mirna Sentić  
Miroslav Mayer ♦ Mislav Cerovec ♦ Goran Šukara ♦ Nada Čikeš ♦ Branimir Anić

Povišena vrijednost serumske kreatin kinaze (CK) učestali je razlog obrade u reumatološkoj ambulanti - u prvom redu zbog potrebe prepoznavanja upalnih miopatija, ali i ostalih entiteta u multidisciplinarnom okruženju.

Analizirali smo bolesnike koji su u reumatološku ambulantu upućeni tijekom 2011. i 2012. godine zbog povišene vrijednosti CK kojima je prethodno isključena kardiogena etiologija povišenog CK. Ukupan broj pregledanih bolesnika bio je 23 (16 žena i 7 muškaraca). Vrijednosti CK prilikom prvog pregleda u reumatološkoj ambulanti kretale su se od 193 U/l, do 16373 U/l. Biopsija mišića učinjena je u 18/23 bolesnika (78,26%).

Upalna bolest mišića verificirana je u 13/23 (56,52%) bolesnika, od čega je u 10/13 (76,92%) postavljena dijagnoza polimiozitisa i u 3/13 (23,08%) dermatomiozitisa. Nalaz biopsije mišića učinjene u 11/13 (84,61%) bolesnika s upalnom mišićnom bolešću pokazao je upalni infiltrat karakterističan za miozitis, odnosno upalnu miopatiju. U jedne bolesnice s polimiozitisom i jedne s dermatomiozitisom nije učinjena biopsija mišića, nego je dijagnoza postavljena na temelju ostalih pokazatelja.

Od preostalih 10/23 (43,48%) bolesnika, u 2 je bolesnika i u jedne bolesnice postavljena dijagnoza definirane bolesti. U jednog bolesnika je biopsijom potvrđena mitohondrijska miopatija, a u drugog je postavljena dijagnoza distrofične miotonije tipa 2 uz patohistološki nalaz poremećaja oksidativne enzimske aktivnosti. U bolesnice s dijagnozom sistemske skleroze biopsijom nije utvrđen upalni miopatski uzorak, već nakupljanje mitohondrija koje može biti fiziološka varijanta, ali je opisana i u bolesnika sa sistemskom sklerozom. U 7 bolesnika nije dokazana mišićna bolest - u prilog ta-

kvog zaključka govori i normalan nalaz biopsije mišića učinjen u 4 slučaja (biopsija ipak učinjena zbog kliničke slike).

Od ukupno 13 bolesnika s upalnom mišićnom bolešću bilo je 10 žena i 3 muškarca. Prosječna dob prilikom prvog pregleda bila je 53,43 godine (raspon 31-78 godina). Svim muškarcima u ovoj skupini postavljena je dijagnoza polimiozitisa. U 4 bolesnika s polimiozitisom utvrđeno je preklapanje s autoimunim bolestima ograničenima na jedan organ: Hashimotovim tiroiditisom u 3 bolesnice i primarnom bilijarnom cirozom u jedne bolesnice. U jedne bolesnice s dermatomiozitisom otkriven je karcinom bubrega, a u 2 bolesnika s polimiozitisom je u anamnezi bio poznat podatak o neoplazmi: karcinomu bukalne sluznice u jednog bolesnika i B-kroničnoj limfocitnoj leukemiji u druge bolesnice.

Farmakološko liječenje upalnih mišićnih bolesti provedeno je u svih bolesnika osim u jednog bolesnika s polimiozitisom u kojeg je došlo do spontane normalizacije tegoba i vrijednosti CK. Od 12 liječenih bolesnika svi su liječeni glukokortikoidima (GK), 4/12 je uz GK dodatno liječeno azatioprinom te po 2/12 dodatno metotreksatom, antimalarikom i intravenskim imunoglobulinima. Primjenom >2 lijeka liječeno je 2/12 bolesnika, i to kombinirano GK, metotreksatom i intravenskim imunoglobulinima, a uz navedeno je u jednog bolesnika uveden i antimalarik.

Povišene vrijednosti CK nisu isključivo vezane uz upalne miopatije. Detaljna reumatološko-internistička obrada te multidisciplinarni pristup reumatologa-internista, neurologa, patologa, fizijataru i ostalih potrebnih su radi ranog postavljanja točne dijagnoze i što ranijeg ispravnog liječenja.

**Ključne riječi:** kreatin kinaza (CK), miozitis, polimiozitis, dermatomiozitis, multidisciplinarni pristup

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

**SINDROM EOZINOFILIJA - MIALGIJA INDUCIRAN  
POVEĆANIM UNOSOM L-TRIPTOFANA - PRIKAZ BOLESNICE**  
**EOSINOPHILIA - MYALGIA SYNDROME  
INDUCED BY EXCESSIVE L-TRIPTOPHAN INTAKE - A CASE REPORT**

Marija Bakula ♦ Dubravka Bosnić ♦ Marko Barešić ♦ Mirna Sentić ♦ Miroslav Mayer  
Mislav Cerovec ♦ Goran Šukara ♦ Ivan Padjen ♦ Nada Čikeš ♦ Branimir Anić

Eozinofilija je povećanje apsolutnog broja eozinofila preko  $0,5 \times 10^9/l$ . Diferencijalna dijagnoza eozinofilije uključuje infestacije (helmiti), alergijske reakcije, neoplastičke i paraneoplastičke procese, eozinofilija - mialgija sindrom te rijetka stanja kao što su Loefflerov sindrom, radijacijska bolest i neke dermatoze. Sindrom eozinofilije - mialgije opisan je u literaturi kao poremećaj u kojem se eozinofilija pojavljuje uz bolove i osjetljivost mišića, umor, otekline i bolove u zglobovima, kašalj, zaduhu, osip i poremećaje živčanog sustava. Povezan je s povećanim unosom L-triptofana, aminokiseline koja se nalazi u mesu, ribi, mliječnim proizvodima, orašastim plodovima i povrću. U 6-9% slučajeva završava smrću zbog polineuropatije s respiratornim zatajanjem. Sindrom eozinofilija - mialgija liječi se glukokortikoidima. Prikazana je bolesnica u dobi od 59 godina (TT 96 kg, TV 171 cm, BMI 32,8 kg/m<sup>2</sup>) apendektomirana, ranije liječena transuretralnom resekcijom zbog karcinoma mokraćnog mjehura. Hospitalizirana je zbog generaliziranih mialgija i artralgijskih uz otežano kretanje, edeme potkoljenica i febrilitet do 40 C uz zimice i tresavice u posljednja 2 mjeseca. Nije imala simptome koji bi ukazivali na infekciju. Dotadašnjom obradom uočena je anemija i leukocitoza s eozinofilijom (do 56%). Daljnja obrada potvrdila je anemiju i eozinofiliju, sternalnom punkcijom nađena je granulocitopoeza zastupljena pretežno prelaznim i zrelim oblicima, od koje su oko 40% stanica činili eozinofili. Citogenetska analiza pokazala je normalni kariotip bez BCR/ABL mutacije. Nakon isključenja hematološke bolesti, učinjena je dodatna serološka obrada s ciljem isključivanja sistemske

bolesti vezivnog tkiva i parazitoze te duboka biopsija mišića i fascije jer su diferencijalno dijagnostički dolazili u obzir diseminirana parazitoza s afekcijom mišića, paraneoplastični sindrom, hipereozinofilni vaskulitis ili sindrom eozinofilija - mialgija. Patohistološki nalaz govorio je u prilog hipereozinofilnog sindroma - u perimiziju su se poglavito perivaskularno nalazila upalna žarišta s mononuklearnim upalnim infiltratom građenim od CD68+ makrofaga i limfocita uz pokoji eozinofil. Radiološkom i endoskopskom obradom isključen je neoplastički proces.

Revizijom anamnestičkih podataka ustanovljeno je da je bolesnica zbog pretilosti provodila specifičnu dijetu - konzumirala je velike količine vode i indijskih orašćica, bogatih L-triptofanom, smatrajući da je njihova nutritivna vrijednost dovoljna za dnevne potrebe. Po isključivanju drugih uzroka eozinofilije, postavljena je dijagnoza sindroma eozinofilija - mialgija. Započeto je liječenje metilprednizolonom (0,8 mg/kg/dan i.v.) s dobrim kliničkim učinkom. U laboratorijskim nalazima došlo je do normalizacije broja eozinofila, no perzistirala je sideropenična anemija koja je korigirana parenteralnim pripravcima željeza. Opuštena je dobrog općeg stanja, afebrilna, uz terapiju glukokortikoidima 0,5 mg/kg/dan u padajućoj dozi te simptomatskom potpornom terapijom. U kontrolama se ustanovio potpun klinički oporavak, uredna diferencijalna krvna slika te blaga anemija. Imunosupresivna terapija prekinuta je nakon nekoliko mjeseci.

**Ključne riječi:** eozinofilija - mialgija, L triptofan, prikaz bolesnice

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

## ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI I PRAĆENJU DERMATOMIOZITISA - PRIKAZ BOLESNICE

### ULTRASOUND IN DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF DERMATOMYOSITIS - A CASE REPORT

Silva Pukšić ♦ Ljubica Matijević-Mašić ♦ Joško Mitrović ♦ Ana Gudelj Gračanin  
Melanie Ivana Čulo ♦ Anamarija Sutić ♦ Jadranka Morović-Vergles

Bolesnica K. B., rođena 1942. godine, hospitalizirana je zbog progresivne slabosti mišića gornjih i donjih ekstremiteta, općeg umora i malaksalosti i gubitka na tjelesnoj težini. Tegobe su započele mjesec dana pred prijem. U dotadašnjoj anamnezi za istaknuti je dugogodišnja arterijska hipertenzija, eutireotična multinodozna struma štitnjače i hiperlipidemija zbog koje je bila na terapiji simvastatinom.

Kod prijema bolesnica je afebrilna, a u statusu se utrdi simetrična slabost mišića nadlaktica, podlaktica i natkoljenica, heliotopni periorbitalni edemi, obje podlaktice su bile zadebljane, edematozne s eritematoznim osipom na ekstenzornim stranama, imala je edema šaka s Gottrovnim papulama u projekciji MCP i PIP zglobova.

U laboratorijskim nalazima utvrđena je ubrzana SE 76 mm/h, blaže povišen CRP 13-18,1 mg/l, normocitna anemija s hgb 113 g/l (MCV 91,6) te izrazito povišene vrijednosti kreatinin kinaze do 7176 U/l (MB 420) i mioglobina do 3000 g/l. Komponente komplekta C3 i c4 su bile uredne, ANA i antidsDNA negativni, a hormoni štitnjače uredni.

Ultrazvučnim pregledom u B-modu se longitudinalnim i transverzalnim presjekom prikazuju u području ekstenzorne strane obje podlaktice zadebljani i hipoehogeni mišići ekstenzora šaka s izmijenjenom normalnom ehostrukturom. Na učinjenom power dopleru mišića prikazala se izrazito povećana vaskularizacija promijenjenih mišića. Subkutano masno tkivo uzduž promijenjenih mišića je bilo hiperehogeno. Sličan nalaz nađen je i na nadlacticama u projekciji m. Biceps brachii.

Temeljem učinjenog pregleda postavi se sumnja na miozitis. S obzirom da su se najizraženije promjene našle u području ekstenzorne skupine mišića podlaktice oni su izabrani za mjestio biopsije mišića. Naknadno je učinjen EMNG kojim se utvrdi miopatski uzorak u svim analiziranim mišićima ruku i obje natkoljenice. Patohistološki nalaz učinjenog bioptata svjetlosnom mikroskopijom je ukazao na destruktivnu upalnu miopatiiju, a upalni infiltrat je nađen i u dermisu te u subkutanom masnom tkivu. Naknadno pristigao nalaz elektronske mikroskopije je potvrdio nalaz svjetlosne mikroskopije.

Bolesnica je liječena glukokortikoidima u dozi od 1 mg/kg s postupnom redukcijom. Učinjenom opsežnom obradom nije utvrđena maligna etiologija bolesti.

Na terapiju dolazi do postupnog poboljšanja što je praćeno i laboratorijskim nalazima.

Na kontrolnom pregledu nakon godinu dana se dobro osjeća, u laboratorijskim nalazima ima mirne upalne parametre, urednu vrijednost kreatinin kinaze, a sada se utvrdi i pozitivna ANA i antidsDNA u malom titru. U kliničkom statusu utvrdi se blaža atrofija mišića ruku. Kontrolnim ultrazvučnim pregledom iste regije mišića sada se ne utvrdi više hipervaskularizacija na power dopleru, a potkožno masno tkivo je uredne ehogenosti, no prikazani mišići podlaktica imaju zadebljana fibro-adipozna septa s djelomično poremećenom normalnom ehostrukturom vjerojatno kao znak atrofičnih promjena posljedično upali.

Ovim prikazom željeli smo ukazati na korisnost primjene ultrazvuka kao pomoćne metode u dijagnozi i praćenju upalnih miopatiija.

**Ključne riječi:** dermatomiozitis, UZ dijagnostika



<sup>1</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Daruvarske toplice  
Julijev park 1 ♦ 43500 Daruvar

## PRIKAZ BOLESNICE S JEDNOSTRANIM SEPTIČKIM SAKROILEITISOM UNILATERAL SEPTIC SACROILEITIS - A CASE REPORT

Frane Grubišić<sup>1</sup> ♦ Matej Mustapić<sup>2</sup> ♦ Dinko Kolarić<sup>3</sup> ♦ Simeon Grazio<sup>1</sup>

Šezdesetdevetogodišnja bolesnica hospitalizirana je zbog dijagnostičke obrade bolova u desnoj glutealnoj regiji koji su počeli dva mjeseca prije bolničkog liječenja, a bili su praćeni višetjednim subfebrilnim temperaturama. Bol se iz glutelne regije širila prema desnom kuku i vanjskoj strani desne natkoljenice. U periodu od srpnja 2011. do hospitalizacije na klinici u ožujku 2012. godine imala je recidivirajuće uroinfekcije zbog kojih je primila četiri različita antibiotika. Ultrazvučni pregled mokraćnih organa učinjen nekoliko mjeseci ranije pokazao je kamenac u desnom bubregu uz hidronefrozu.

Pri prijemu, uz uredan opći status, nađena je reducirana pokretljivost slabinske kralježnice, palpatorna bolnost sakroilijakalnih zglobova uz obostrano pozitivan Menellov test modificiran po Ottu. Lasegeuov znak i test istežanja femoralnog živca bili su negativni.

Među laboratorijskim nalazima izdvajaju se ubrzana sedimentacija eritrocita (35 mm/h), povišena vrijednost C-reaktivnog proteina (49,2 mg/l), dok je u sedimentu urina nađeno 10 eritrocita, 100 leukocita, bakterije 3+, stanice pločastog epitela 3+. Urinokulturom je izolirana *Klebsiella species* (10E5/ml). Učinjena magnetska rezonancija (MR) sakroilijakalnih zglobova pokazao je upalne promjene na desnom sakroilijakalnom zglobu, s

opsežnim promjenama (dominantno edemom) u mišićima iliopsasu i piriformisu, što upućuje na septički proces. Nalaz scintigrafije skeleta tehnecij pertehnetatom bio je pozitivan u sva tri vremena snimanja u projekciji desnog sakroilijakalnog zgloba, s hipervaskularizacijom jako dobro izraženog krvnog prostora te intenzivnom koštanom pregradnjom. Scintigrafija skeleta galij-citratom, učinjena nakon 72 sata, pokazala je, sukladno nalazu scintigrafije tehnecijem, asimetriju u intenzitetu prikaza sakroilijakalnih zglobova (desno-lijevo). Terapijski je preporučeno nitrofurantoin (Ninur®) u dnevnoj dozi 400 mg, ibuprofen 1200 mg/dnevno, mjere funkcionalnog liječenja, uz terapiju prema ostalim specijalistima. Na kontrolnoj obradi nakon 6 mjeseci klinički dominiraju bolna zadebljanja oba koljena, uz smanjene kretnje istih, dok je nalaz u području sakroilijakalnih zglobova manje izražen. Laboratorijski upalni parametri su se smirili (SE 18 mm/h, CRP 6,5 mg/l), a na MR vidljiv je edem subhondralne kosti, erozivne promjene, s pseudoproliferacijom zglobnog prostora unutar kojeg je vidljivo zadebljanje sinovije, ali bez promjena okolnih mekih tkiva. Bolesnica je u daljnjem praćenju.

**Ključne riječi:** sakroileitis, septički artritis, dijagnostika

<sup>1</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić" ♦ Josipa Jurja Strossmayera 59 ♦ 44000 Sisak

<sup>3</sup>Bolnica za ortopediju i rehabilitaciju "Prim. dr. Martin Horvat"  
Luigi Monti 2 ♦ 52210 Rovinj

## PRIDRŽAVAMO LI SE ASAS KRITERIJA ZA AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS PRILIKOM DIJAGNOSTICIRANJA?

### DO WE FOLLOW ASAS CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF AXIAL SPONDILOARTRITIS?

Frane Grubišić<sup>1</sup> ♦ Ivan Sunara<sup>2</sup> ♦ Adelmo Šegota<sup>3</sup> ♦ Simeon Grazio<sup>1</sup>

Cilj rada je validiranje praktične primjene ASAS klasifikacijskih kriterija za aksijalni spondiloartritis (axSpA) u bolesnika oboljelih od spondiloartritisa.

Istraživanje je bilo retrospektivno, opservacijsko.

Retrogradno su analizirani podaci 194 bolesnika (45 muškaraca, 149 žena) hospitaliziranih u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC Sestre Milosrdnice u Zagrebu u kojih je utvrđena dijagnoza sakroileitisa ili spondiloartritisa u razdoblju 2010.-2012. godine. U istraživanju je korištena njihova medicinska dokumentacija (povijesti bolesti, otpusna pisma). Analizirani su slijedeći parametri: ASAS kriteriji za upalnu križobolju (početak <40. godine života, podmukli početak, poboljšanje tjelovježbom, pogoršanje mirovanjem, noćna bol) i ASAS klasifikacijski kriteriji za axSpA (prisutnost radiološkog sakroileitisa plus  $\geq 1$  SpA obilježje: prisutnost artritisa, entezitisa, uveitisa, daktilitisa, psorijaze, ualne bolesti crijeva, pozitivan učinak NSAR, obiteljska anamneza, B27 pozitivni antigen, povišen CRP). Artritis, daktilitis, entezitis, uveitis, psorijazu ili upalnu bolest crijeva morao je potvrditi liječnik. Statistička je obrada uključila metode deskriptivne statistike.

Prosječna životna dob bolesnika je bila  $51,2 \pm 0,9$  godina. U pogledu ASAS kriterija za upalnu križobolju 150 ispitanika (77,3%) je imalo kroničnu križobolju koja je započela prije 40. godine života, 183 ispitanika (94,3%) navodi podmukli početak križobolje, u 117 ispitanika (60,3%) bol se smanjuje vježbanjem, 140 ispitanika (72,2%) navodi da se bol pojačava mirovanjem. Noćnu bol navodi 140 ispitanika (72,2%). Zbroje li

se svi kriteriji za upalnu križobolju, 71/194 ispitanika (36,4%) imalo je zadovoljeno svih pet kriterija, dok je 130 njih imalo pozitivno 4 od 5 kriterija za upalnu križobolju. Osim toga, od ostalih ASAS klasifikacijskih kriterija za axSpA 190/194 ispitanika je imalo pozitivan radiološki nalaz na sakroilijakalnim zglobovima. Liječnik je vidio epizodu artritisa kod 191 ispitanika, epizodu entezitisa kod 116 ispitanika i daktilitis kod 52 ispitanika. Od izvanskeletnih manifestacija koje je vidio liječnik specijalist, 23/194 ispitanika imalo je epizodu uveitisa, 14/194 ispitanika je imalo psorijazu, 10/194 ispitanika je imalo upalnu bolest crijeva. Pozitivan učinak NSAR opažen je kod 161/194 ispitanika, a pozitivnu obiteljsku anamnezu na SpA je navelo 61/194 bolesnika. Antigen B27 je bio pozitivan kod 31/119 ispitanika (ostalih 75 ispitanika nije bilo testirano na taj antigen). Povišena vrijednost CRP-a je pronađena u 45/140 ispitanika (ostalih 51 nije imalo taj nalaz). Od 190 bolesnika s pozitivnim radiološkim nalazom na snimci sakroilijakalnih zglobova svega je 2 bolesnika imalo samo jedno SpA obilježje, dok su najčešće imali 4 obilježja (46 bolesnika) i 5 obilježja (58 bolesnika).

U velike većine bolesnika u kojih je postavljena dijagnoza axSpA zadovoljeni su ASAS klasifikacijski kriteriji kako za upalnu križobolju tako i za dijagnozu axSpA, najčešće i više njih. Iako nisu namijenjeni za postavljanje dijagnoze u individualnog bolesnika, ti kriteriji mogu biti značajna praktična pomoć liječnicima reumatolozima kao putokaz u postavljanju pravilne dijagnoze.

**Ključne riječi:** spondiloartritis, klasifikacijski kriteriji, ASAS

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

## PRIKAZ BOLESNICE S GIGANTOCELULARNIM VASKULITISOM I DIJAGNOSTIČKE DVOJBE

### GIGANTOCELULAR VASCULITIS - DIAGNOSTIC DILEMMAS AND A CASE REPORT

Ana Gudelj Gračanin ♦ Melanie Ivana Čulo ♦ Silva Pukšić ♦ Joško Mitrović  
Anamarija Sutić ♦ Jadranka Morović-Vergles

Gigantocelularni vaskulitis jedan je od vaskulitisa velikih krvnih žila koji zahvaća velike grane aorte ili samu aortu i javlja se kod bolesnika starijih od 50 godina. Uz raznovrsna klinička očitovanja u laboratorijskim nalazima visoke su vrijednosti proteina akutne faze. Konačna dijagnoza se donosi na osnovu kliničkih, laboratorijskih, slikovnih i histoloških nalaza. Ekstrapulmonalna tuberkuloza rijetka je bolest, a dijagnostički intrigantna ako zahvaća samo velike krvne žile.

U Kliniku je primljena 55-godišnja bolesnica zbog višemjesečne vrućice nejasne geneze, gubitka na tjelesnoj težini, kožnih promjena i migrirajućih, bolova glave, uha, grla i trbuha. U laboratorijskim nalazima utvrđene su visoke vrijednosti bjelancevina akutne faze, anemija kronične bolesti, visoke vrijednosti trombocita, uz ehosonografske znake kroničnog perikarditisa te pozitivan PPD test. Limfni čvorovi na vratu bili su reaktivno promijenjeni što je utvrđeno citološkom analizom. Radiološka snimka srca i pluća bila je uredna, a aspirat bronha na BK negativan. Patohistološkim pregledom bioptata bolnih, eritemskih promjena kože potkoljenica dijagnosticiran je Eritema induratum Bazin. Na osnovu detaljnih anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda, labo-

ratorijskih nalaza, PHD promijenjene kože, pozitivnog PPD testa i osnovane sumnje na ekstrapulmonalnu tuberkulozu (i sindrom vaskulitisa) u konzultaciji sa specijalistom pulmologom započeto je ex iuvantibus liječenje trojnom ATL terapijom bez kliničkog boljitka. U daljnjem dijagnostičkom postupku, učinjena je MSCT angiografija kojom je prikazana zadebljana stijenke aorte (po tipu upalnih promjena) od torakoabdominalnog prijelaza do renalnih arterija što je potvrđeno MR angiografijom i PET CT-om. Nakon dva mjeseca ATL terapije u liječenju su uvedeni i glukokortikoidi na što dolazi do kliničkog poboljšanja koje je praćeno i laboratorijskim nalazima.

Prikazali smo bolesnicu u koje je zbog osnovane sumnje na moguću ekstrapulmonalnu tuberkulozu započeto liječenje ATL terapijom i nastavljen dijagnostički postupak zbog osnovane sumnje na vaskulitis velikih krvnih žila. Nakon dva mjeseca ATL terapije uvedeni su glukokortikoidi a kasnije i metotreksat uz jasan oporavak. ATL terapiju bolesnica je uzimala tijekom šest mjeseci.

**Ključne riječi:** gigantocelularni vaskulitis, prikaz bolesnice

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

## RAYNAUDOV FENOMEN KAO PRVI ZNAK MALIGNNE BOLESTI - PRIKAZ BOLESNICE

### RAYNAUD PHENOMENA AS FIRST SIGN OF MALIGNANT DISEASE - A CASE REPORT

Anamarija Sutić ♦ Melanie Ivana Čulo ♦ Ana Gudelj Gračanin  
Joško Mitrović ♦ Silva Pukšić ♦ Jadranka Morović-Vergles

Raynaudov fenomen se klinički manifestira kao oštro demarkirana promjena u boji kože prstiju u čijoj je podlozi pretjerani vaskularni odgovor na hladnoću ili emocionalni stres. Tipična epizoda je karakterizirana iznenadnom pojavom hladnih prstiju uz oštro demarkirano bljedilo i/ili cijanozu kože, a zagrijavanjem simptomi prolaze kroz 15-20 minuta. Kako ne postoji jednostavan test koji konstantno izaziva simptome, dijagnoza Raynaudovog fenomena se postavlja na temelju anamnestičkog podatka o iznenadnoj pojavi simptoma karakterističnih za Raynaudov fenomen.

U radu smo prikazali 59-godišnju bolesnicu koja je primljena u Kliniku zbog suspektnih ishemijskih promjena prstiju obje šake, više desne strane u sklopu novootkrivenog Raynaudovog fenomena. Anamnestički smo doznali da tijekom 3 tjedna pred prijam u bolesnice prsti šaka blijede, potom poplave uz intenzivnu bol. Tegobe su se izrazito pogoršavale na hladnoću. Inače, ostali anamnestički podaci neupadni, izuzev podatak o pušenju - bolesnica više od 30 godina puši više od 20 cigareta dnevno. Osim navedenih promjena na prstima šaka, bolesnica nije imala drugih tegoba, te je ostali fizikalni nalaz bio uredan. Odmah je započeto liječenje parenteralno glukokortikoidima uz značajan klinički boljitak i nastavljeno je intenzivno s dijagnostičkom obradom. MSCT torako-abdominalne aorte bio je ure-

dan, a MSCT-om toraksa utvrđen je u području lijevog donjeg plućnog režnja kavernozni infiltrat s izvlačenjem pleure koji je diferencijalno dijagnostički mogao odgovarati apscesu, tuberkulozi ili tumorskom procesu. Višekratno određivani upalni biljezi bili su u referentnim vrijednostima. Apirat bronha je bio bakteriološki sterilan, negativan na *M. tuberculosis*, a maligne stanice nisu nađene. Ambulantno učinjeni PET-CT ukazao je na patološki metabolizam glukoze u ekspanzivno-infiltrativnoj leziji u lijevom donjem plućnom režnju (ukazuje na malignu proliferaciju), a patološki metabolizam glukoze u području lijevog hilusa također upućuje na aktivnu malignu bolest. Pod kontrolom CT-a je učinjena transtorakalna punkcija tvorbe i citološki utvrđen adenocarcinom. S obzirom na stadij bolesti (T3N2M0) započeto je onkološko liječenje.

Iako Raynaudov fenomen može biti primaran, često je pridružen, a nerijetko je i jedan od prvih simptoma/znakova systemske upalne bolesti vezivnog tkiva. Kada se Raynaudov fenomen prvi put javi u dobi iznad 50 godina uz izrazito bolne epizode sa znacima ishemije tkiva ili kod pojave asimetričnog zahvaćanja prstiju, a posebice u muškaraca indicirana je šira dijagnostička obrada i zbog moguće maligne bolesti.

**Ključne riječi:** Raynaudov fenomen, maligna bolest



<sup>1</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

<sup>5</sup>Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

<sup>6</sup>Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

<sup>7</sup>Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

<sup>8</sup>Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" ♦ Andrije Štampara 42 ♦ 35000 Slavonski Brod

<sup>9</sup>Služba za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju  
Opća bolnica Karlovac ♦ Andrije Štampara 3 ♦ 47000 Karlovac

## USPJEŠNOST EDUKATIVNIH RADIONICA "BAMBOO" PROJEKTA THE EDUCATION WORKSHOPS EFFICACY OF "BAMBOO" PROJECT

Simeon Grazio<sup>1</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>2</sup> ♦ Božidar Ćurković<sup>2</sup>  
Branimir Anić<sup>3</sup> ♦ Jadranka Morović-Vergles<sup>4</sup> ♦ Srđan Novak<sup>5</sup> ♦ Dušanka Martinović Kaliterna<sup>6</sup>  
Marija Glasnović<sup>7</sup> ♦ Marino Hanih<sup>8</sup> ♦ Sonja Milanović<sup>9</sup>

Križobolja je jedan od najznačajnijih medicinskih i javnozdravstvenih problema. Prepoznavanje specifičnih uzroka križobolje put je do uspješnog liječenja. Oko 1-5% bolesnika s kroničnom križoboljom ima upalnu križobolju koja je karakteristični simptom aksijalnog spondiloartritisa (SpA). Značajan problem u kliničkoj praksi je dugo razdoblje od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze SpA. U cilju ranog prepoznavanja upalne križobolje i postavljanja dijagnoze aksijalnog SpA, kao dio međunarodne inicijative projekta "Bamboo", održano je 18 radionica po gotovo cijeloj Hrvatskoj, primarno namijenjenih liječnicima obiteljske medicine.

U radionicama je sudjelovalo 302 liječnika: 270 liječnika obiteljske medicine i 32 specijalista fizijatra. Prije i poslije radionice učesnici su ispunili test s 12 pitanja koja se mogu podijeliti u 3 osnovne skupine: definicija i obilježja križobolje/upalne križobolje, tipična obilježja i dijagnostika SpA, te patofiziologija i liječenje SpA. U analizi rezultata testa, uz metode deskriptivne statistike korišteni su hi-kvadrat test i Mann-Whitneyev test.

Broj točnih odgovora za sve polaznike bio je statistički značajno bolji nakon provedene radionice u odnosu

na rezultate prije radionice (prije radionice 55,93±16,03, raspon 35,9%-87,7%; nakon radionice 84,49±13,45, raspon 58,0%-98,0%), s najvećom razlikom točnih odgovora po pojedinom pitanju od 43,9%, a najmanjom razlikom od 11,5%. Točni odgovori za liječnike obiteljske medicine prije radionice bili su 54,03±16,28 (raspon 34,2%-87,4%) a nakon radionice 83,54±14,46 (raspon 54,4%-97,8%). Sveukupno, rezultati su bili bolji za liječnike-specijaliste, jer je kod njih postotak točnih odgovora prije radionice bio 71,88±19,98 (raspon 37,5%-100%), a nakon radionice čak 93,02±6,71 (raspon 83,9%-100%). Međutim, prema pojedinim pitanjima za liječnike obiteljske medicine razlika je bila statistički značajna za sva pitanja prije i poslije radionice (za 11 pitanja p<0,001, za jedno pitanje p=0,007), dok je za liječnike specijaliste razlika bila značajna samo za 4 pitanja (raspon od p<0,001 do p=0,002), dok za ostala nije (raspon od p=0,011 do p=1,00). U analizi po skupinama pitanja za liječnike obiteljske medicine utvrđena je značajna razlika prije i poslije radionice za ona koja se odnose na definiciju i obilježja križobolje (p=0,000), ali ne i za druge dvije skupine pitanja

( $p=0,018$  i  $p=0,446$ ), dok za liječnike-specijaliste u slučaju grupiranja pitanja u tri kategorije nije bilo značajne razlike ( $p=0,55$ ,  $p=0,904$ ,  $p=0,206$ ).

Radionice u sklopu projekta "Bamboo", usmjerene na rano prepoznavanje upalne križobolje i SpA, pokazale su se učinkovitima u smislu stjecanja znanja, što

će pomoći pravodobnom prepoznavanju upalne križobolje i dijagnosticiranju SpA, a potom i odgovarajućem liječenju te rezultirati boljim ishodom i manjom onesposobljenošću bolesnika.

**Ključne riječi:** edukacija, dijagnostika, križobolja, liječenje, spondiloartritis

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

## BIOLOŠKA TERAPIJA UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI - 6-GODIŠNJE ISKUSTVO

### BIOLOGIC THERAPY OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES - 6-YEAR EXPERIENCE

Branimir Anić ♦ Dubravka Bosnić ♦ Mirna Sentić ♦ Miroslav Mayer  
Marko Barešić ♦ Mislav Cerovec ♦ Goran Šukara ♦ Marija Bakula ♦ Ivan Padjen  
Ljiljana Smiljanić-Tomičević ♦ Dominik Kralj ♦ Sandra Doko ♦ Nada Čikeš

U bolesnika s upalnim reumatskim bolestima uvođenje se biološki lijekovi kada se konvencionalnim liječenjem ne može osigurati zadovoljavajuća kontrola bolesti. Odluku o uvođenju biološke terapije u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb donosi konzilij liječnika na temelju prijedloga specijalista koji liječi bolesnika. Odluka se temelji na kriterijima koji su jasno definirani za svaku od dijagnoza kod kojih postoji indikacija za biološki lijek. Službena primjena biološke terapije započela je u lipnju 2006. godine kada je prvi biološki lijek uveden na listu lijekova HZZO-a.

Prikupljeni su podaci o svim bolesnicima kojima je započeta primjena biološke terapije u Zavodu u proteklih 6 godina zaključno sa srpnjem 2012. godine. Bolesnici koji su primili biološki lijek u sklopu kliničke studije nisu prikazani.

Ukupan broj bolesnika u kojih je u proteklih 6 godina u Zavodu započeta biološka terapija je 194. U međuvremenu je 7/194 bolesnika promijenilo instituciju u kojoj se liječe, a u 23/197 je terapija prekinuta. Trenutačno se liječi 164/194 bolesnika, od čega je 113/164 žena i 51/164 muškarac. Prosječna dob žena je 49,02, a muškaraca 45,65 godina. Najveći udio u morbiditetu skupine aktualno liječenih ima reumatoidni artritis (RA; 89/164) potom ankilozantni spondilitis (AS; 37/164), psorijatični artritis (PsA; 23/164) te juvenilni kronični artritis (JKA; 7/164). Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka primjene biološke terapije u mjesecima je 78,7. U skupini bolesnika koji boluju od RA korišteni su infliksimab (IFX; 31/89), etanercept (ETN; 29/89), adalimumab (ADA; 24/89), tocilizumab (TCZ; 8/89), golimumab (GOL; 7/89) te rituksimab (RTX; 3/89). U skupini bolesnika s AS korišteni su IFX (12/37), ADA (12/37), ETN (11/37) i GOL (4/37). Bolesnici s PsA dobivaju ETN (9/23), ADA (9/23), IFX (6/23) i GOL (1/23). Bolesnici s dijagnozom juvenilnog kroničnog artritisa (JKA) primali su ETN (6/7), TCZ (4/7), ADA (3/7), IFX (3/7) te abatacept (ABA; 2/7). U skupini ostalih i preklapajućih upalnih reumatskih bolesti korišteni su

TCZ (3/10), ADA (2/10), GOL (2/10), ETN (2/10), anakinra IFX (1/10) te (ANA; 1/10). Ukupno gledano najviše su primjenjivani ETN (57), IFX (53) i ADA (50), a nešto manje TCZ (15), GOL (14), RTX (3), ABA (2) i ANA (1). U bolesnika u kojih je došlo do razvoja nuspojava ili rezistencije na određeni biološki lijek uveden je drugi biološki lijek istog ili drukčijeg mehanizma djelovanja. Od 164 analizirana bolesnika 19 ih je primilo više od jednog biološkog lijeka. Najčešća dijagnoza među njima je RA (7 bolesnika), a potom JKA (4 bolesnika). Gledajući prema učestalosti, 11 bolesnika je primilo 2 biološka lijeka, 5 bolesnika je primilo 3, dok su 4 biološka lijeka primila 2 bolesnika. Također je zabilježen 1 slučaj primanja 5 bioloških lijekova. Promjena terapije (tzv. switch) zabilježena je u 26 bolesnika - ukupno 29 promjena lijeka. Najčešći razlog (17/29) bio je izostanak ili naknadno slabljenje učinkovitosti. Slijedi 12 promjena lijeka zbog nuspojava prethodnog. Zabilježeno je 6 privremenih prekida zbog trudnoća, operacije, kemoprofilakse tuberkuloze (TBC) i drugih razloga. Prije uvođenja terapije kvantiferonski test je bio pozitivan u 15, a PPD u 11 bolesnika. Profilaksa TBC-a provedena je u 18 bolesnika. Terapija je potpuno prekinuta u 23/194 bolesnika, a razlozi prekida su najčešće bile nuspojave i neprimjerena suradljivost bolesnika. Nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj koji bi se mogao povezati s primjenom bioloških lijekova.

Odluka o uvođenju biološke terapije u većini se slučajeva donosi kod bolesnika u kojih su iscrpljene druge mogućnosti liječenja te unatoč dugotrajnijoj primjeni standardnih lijekova nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti. Uspoređujući brojeve bolesnika na biološkoj terapiji danas i prije 2-3 godine uočljivo je da njihov broj neprestano raste čime se ističe učinkovitost i opravdanost primjene ovog oblika terapije. Skupoća, nuspojave te potreba za redovitim kontrolama i nedovoljna edukacija zdravstvenog osoblja predstavljaju neke od poteškoća pri primjeni biološke terapije.

**Ključne riječi:** biološka terapija, upalne reumatske bolesti

<sup>1</sup>Poliklinika za plućne bolesti ♦ Dom Zdravlja Tuzla  
Albina Herljevića 1 ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Odjeljenje za reumatologiju ♦ Klinika za interne bolesti ♦ Univerzitetski klinički centar Tuzla  
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

## PLUĆNA FIBROZA U REUMATOIDNOM ARTRITISU - PRIKAZ SLUČAJA PULMONARY FIBROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS - A CASE REPORT

Edin Jusufović<sup>1</sup> ♦ Suada Mulić Bačić<sup>2</sup> ♦ Drago Antić<sup>2</sup> ♦ Mario Križić<sup>2</sup> ♦ Alma Hajdarović<sup>2</sup>

Tok reumatoidnog artritisa se može komplicirati ekstra-artikularnim manifestacijama, koje daju dodatni teret morbiditetu i mortalitetu. Kod ovog oboljenja kardiovaskularna i zarazna oboljenja su najčešće komplikacije. Međutim, plućne komplikacije, koje su treća vodeća komplikacija su priznate kao glavni uzrok smrtnosti u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Bolesnica životne dobi 74 godine se unazad 5 godina ambulantno liječi od reumatoidnog artritisa drugog anatomskog i funkcionalnog stadija. Pod redovnim je reumatološkim kontrolama i redovno koristi preporučenu terapiju (Metotrexat, Sulfasalazin, Glikokortikoidi i Leflunomid). Sada hospitalizirana zbog brzog zamaranja, osjeća nedostatak vazduha i povremenog suhog kašlja, te umjereno jakih i tupih bolova u oba ručna zgloba, kao i svim sitnim zglobovima obje šake. Navedene tegobe su se javile prije 4 mjeseca. U fizikalnom nalazu se evidentiraju bljedilo kože i vidljivih sluznica, zadebljanje i palpatorna bolnost ručnih zglobova, ulnarna devijacija svih metakarpofalangealnih zglobova obostrano i grube krepitacije u oba koljena zgloba. Zaključuje se da se radi o egzacerbaciji reumatoidnog artritisa s vrijednostima DAS28: 6,99. Auskultatorni nalaz nad plućima otkrije bilateralno i difuzno oslabljen disajni šum s finim kasno-inspiratornim pukotima. U laboratorijskim nalazima se evidentira sideropenijska anemija, albumino-globulinska disocijacija, te povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina i anticitrulinskih antitijela. Svi parametri spirometrijskog nalaza su bili u fiziološkim granicama, a u acido-baznom statusu se pronađu blaga alkalozna, hipekapnija i hipoksija. EKG i ehosonografski nalaz su bili u fiziološkim granica-

ma. Radiografski snimak pluća objektivizira difuzne fibrozne promjene plućnog parenhima obostrano. Ove promjene se dokažu i visoko-rezolutnim CT snimkom grudnog koša, koji evidentira znake plućne fibroze na periferiji, brojne subpleuralne fibrozne promjene, zadebljanje zida subsegmentalnih bronha i brojne traktione bronhiektazije. Pregled preparata sputuma obojene po metodi Ziehl-Nilsen ne evidentira postojanje *Mycobacterium tuberculosis*, ali se u nalazu urinokulture evidentira postojanje signifikantne miješane infekcije s *Acinetobacter baumannii* i *Escherichia coli*.

Na osnovu anamneze, fizikalnog nalaza, laboratorijskih i radioloških pretraga, a u konsultaciji s pulmologom, postavi se dijagnoza inicijalnog stadija plućne fibroze, te se uključi inhalatorna kortikosteroidna terapija Ciklesonidom u jednokratnoj dnevnoj dozi od 160 mcg. Pored ovoga potvrdi se ranije postavljena dijagnoza reumatoidnog artritisa u drugom anatomskom i funkcionalnom stadiju. Preporučuje se nastavak terapije Leflunomid tabletama, te tabletama Glikokortikoida, u jednokratnoj dnevnoj dozi od 20 mg i 12 mg, respektivno. Preporučuje se isključenje Metotreksata i Sulfasalzina iz dalje terapije. Također je preporučeno uraditi kontrolni HR-CT snimak grudnog koša za 6 mjeseci.

Razumijevanje plućne fibroze nastale u bolesnika s reumatoidnim artritisom se brzo razvija u svjetlu tekućih istraživanja. Tako se ovo stanje sve više prepoznaje kao klinički entitet povezan sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, a što postavlja nove dijagnostičke i terapijske izazove za ljekara kliničara.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, plućna fibroza, prikaz slučaja



Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Naftalan ♦ Omladinska 23a ♦ 10310 Ivanić Grad

NAFTALAN ULJE U LIJEČENJU  
PSORIJAZE I PSORIJATIČNOG ARTRITISA  
NAPHTHALAN OIL IN THE TREATMENT  
OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Gordana Krnjević-Pezić ♦ Goran Maričić ♦ Ivan Alajbeg  
Aida Pašić ♦ Božidar Ćurković ♦ Romana Čević ♦ Krešimir Kostović

Naftalan je specijalni oblik medicinskog zemnog ulja, a brojne podvrste koriste se u topičnom liječenju psorijaze i psorijatičnog artritisa. U ovoj studiji koristila se žuta nafta naftalan, obogaćena steranima, ali sa smanjenim udjelom poliaromatskih ugljikovodika.

Cilj ove studije bio je ocijeniti učinke naftalana na psorijatičke lezije kože, na bolne i otečene zglobove te na funkcionalno stanje bolesnika s psorijatičnim artritismom.

Studija je uključivala 28 ispitanika s kroničnom stacionarnom psorijazom (*Psoriasis vulgaris*) i 12 ispitanika s psorijatičnim artritismom. Rezultati su evaluirani s PASI indeksom te modificiranim HAQ upitnikom

U dijelu studije *psoriasis vulgaris*, srednja

vrijednost $\pm$ SD indeksa zahvaćenosti i ozbiljnosti psorijaze (*Psoriasis Area and Severity Index - PASI*) iznosila je  $23,1\pm 7,5$  osnovice, a nakon tri tjedna liječenja naftalanom iznosila je  $7,95\pm 4,08$ . Pri početnom pregledu, srednji modificirani rezultat HAQ upitnika iznosio je 1,31. Pri ponovnom pregledu nakon što je završilo liječenje, srednji modificirani rezultat HAQ upitnika iznosio je 0,60. Većini ispitanika liječenje naftalanom smanjilo je bolove u zglobovima i edem te je poboljšana pokretljivost zahvaćenih zglobova.

Naftalan učinkovito liječi blagi do umjereni oblik psorijaze i psorijatičnog artritisa.

**Ključne riječi:** psorijaza, psorijatični artritis, naftalan

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

## HEMOLITIČKO-UREMIJSKI SINDROM U BOLESNICE SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM - PRIKAZ BOLESNIKA

### HAEMOLYTIC-URAEMIC SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS - A CASE REPORT

Dijana Perković ♦ Ivana Gudelj Prodan  
Daniela Marasović Krstulović ♦ Dušanka Martinović Kaliterna

Sistemski eritemski lupus (SLE) je kronična multisistemska autoimuna bolest nepoznatog uzroka. Odlikuje se širokim spektrom kliničkih očitovanja. Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) se rijetko javlja u sklopu SLE-a (od 0,5-3%). Obilježen je hemolitičkom anemijom s mikroangiopatskim promjenama, trombocitopenijom, oštećenjem bubrežne funkcije i neurološkim poremećajima. U 90% slučajeva HUS je nepoznate etiologije dok je u ostalim slučajevima povezan s infekcijama, malignomima, trudnoćom, te rijetko s upalnim reumatskim bolestima. Učestalost, patogeneza i ishod HUS-a u bolesnika sa SLE-om su još uvijek nedovoljno poznate.

U radu je prikazana 19-godišnja bolesnica sa SLE-om i HUS-om. Godine 2008. dijagnosticiran joj je SLE i lupusni nefritis. Liječena je viskom dozom metilprednizolona uz postupno spuštavanje doze. U ožujku 2011. godine je hospitalizirana zbog sumnje na duboku vensku trombozu koja nije potvrđena UZV pregledom. Zbog porasta proteinurije tijekom hospitalizacije joj je učinjena biopsija bubrega. Patohistološka analiza je odgovarala difuznom membranoproliferativnom glomerulonefritisu s visokim stupnjem aktivnosti (gradus IV). Liječena je pulsnom terapijom ciklofosfamida uz povećanje doze metilprednizolona (1 mg/kg). Nakon postizanja djelomične remisije je nastavljeno liječenje azatioprinom uz postupno smanjivanje doze glukokortikoida. Zbog leukopenije u studenom 2011. godine je izostavljen azatioprin. U prosincu se javlja na kontrolni pregled sa simptomima nepodnošenja minimalnog tjelesnog opterećenje, nedostatka zraka te suhog kašlja. U statusu se nalazi bljedoća kože, ubrzan puls, tiši srčani tonovi te oslabljen šum disanja bazalno uz otok potkoljenica. Iz nalaza se izdvaja anemija i trombocitopenija te porast dušičnih spojeva u krvi uz prisustvo shizocita u razmazu periferne krvi (L - 3,1, E - 2,39, Hgb - 62, Hct - 0,194, T - 7,7, ureja - 12,9, kreatinin - 460, kreatinin klirens 0,24 ml/min, proteinurija 10735 mg/24h, LDH 1009, C3 0,60 g/l, C4 0,05 g/l,) što je bilo dovoljno za postavljanje di-

jagnoze HUS-a uz pogoršanje lupusnog nefritisa. Započeto je liječenje pulsnom dozom glukokortikoida (500 mg/d kroz pet dana), plazmaferezom i hemodijalizom. Anemija je korigirana transfuzijama eritrocita s leukostopom. Nekoliko dana nakon postavljanja centralnog venskog katetera postala je febrilna s razvojem stafilokokne bakterijemije (MRSA) te je uključen antibiotik prema antibiogramu i imunoglobulini. Klinički tijek se nadalje zakomplicirao razvojem akutnog miokarditisa s popuštanjem srca i ventrikulskim tahikardijama (povremeno torsade de points) te je u više navrata defibrilirana uz primjenu amiodarona i magnezija i ostale mjere kardiopulmonalne reanimacije. Kontrolni radiogram prsišta pokazuje obostrane minimalne pleuralne izljeve i uvećanu srčanu sjenu te naglašen hilovaskularni rasplet. Ehokardiografski se nalazi manji perikardijalni izljev, dilatacija svih srčanih šupljina, blaga plućna hipertenzija, sistolička disfunkcija uz ejekcijsku frakciju (EF) 0,39 te dijastolička disfunkcija. Nakon saniranje infekcije ordiniran je ciklofosfamid u pulsnoj dozi (EUROLUPUS-protokol). Na primjenjenu terapiju postepeno dolazi do kliničkog poboljšanja bolesnice kao i laboratorijskih pokazatelja. Kontrolni UZV srca pokazuje značajno poboljšanje sistoličke funkcije (EF 0,64) uz zaostalu dijastoličku disfunkciju i plućnu hipertenziju. Nastavljena je pulsna terapija ciklofosfamidom, imunoglobulina uz postepeno smanjenje doze metilprednizolona i ostalu potpurnu terapiju (blokatori AT II receptora, blokatori kalcijevski kanala, D3 vitamin, pripravci kalcija, diuretici). Postignuta je djelomična remisija lupusnog nefritisa i potpuna remisija HUS-a definirana kao odsustvo kliničkih znakova bolesti, normalizacija pokazatelja hemolitičke anemije, broja trombocita i LDH.

Pojavnost HUS-a u SLE-u je posebice teško utvrditi zbog preklapanja kliničkih simptoma poput vrućice, neuroloških poremećaja, zatajenja bubrežne funkcije, anemije i trombocitopenije. Prisustvo pokazatelja mikroangiopatske hemolitičke anemije kao što su povišene vrijednosti LDH i shizociti u razmazu periferne krvi upućuju

na dijagnozu HUS. Kombinacija ove dvije bolesti pogoršava ishod i SLE-a i HUS-a. Iako plazmafereza i imunosupresivna terapija mogu dovesti do remisije, dugoročni ishod je loš, a smrtnost je 25-34%. Stoga je važna pra-

vovremena dijagnoza HUS-a u SLE bolesnika, naročito ako se radi o SLE-u s pridruženim nefritisom.

**Ključne riječi:** sistemski eritemtski lupus, hemolitičko-uremijski sindrom

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

## CHURG-STRAUSSOV SINDROM POVEZAN S TERAPIJOM MONTELUKASTOM - PRIKAZ BOLESNIKA

## CHURG-STRAUSS SYNDROME ASSOCIATED WITH MONTELUKAST THERAPY - A CASE REPORT

Dijana Perković ♦ Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Mislav Radić

Churg-Straussov sindrom (CSS) je rijetki vaskulitis malih krvnih žila nejasne etiologije koji se najčešće javlja u bolesnika s bronhalnom astmom. Opisano je više slučajeva CSS i eozinofilne pneumonije u bolesnika liječenih antagonistima leukotrienskih receptora (LTRA).

**Prikaz bolesnika 1.** U radu se prikazuje 61-godišnji bolesnik s bronhalnom astmom koji je hospitaliziran u svibnju 2005. godine zbog porasta tjelesne temperature, bolova u mišićima i zglobovima i opće slabosti. Dvadeset godina je liječen zbog alergijskog rinitisa i sinusitisa. Na početku bolesti je liječen inhalacijskim glukokortikoidima i  $\beta_2$  agonistima, a u rujnu 2002. godine je započeto liječenje montelukastom. U siječnju 2005. godine mu je učinjena nazalna polipektomija. Fizikalnim pregledom u trenutku hospitalizacije su uočeni periorbitalni otoci, smanjenje mišićne snage gornjih udova, hipotenzija i generalizirana hiporefleksija. Laboratorijska analiza je pokazala slijedeće nalaze: sedimentacija (SE) 65 mm/h, leukociti (L)  $22,2 \times 10^9/l$  s 61% eozinofila, kreatinin 256  $\mu\text{mol/l}$ , kreatinin kinaza (CK) 371 U/l, C reaktivni protein 117,7 mg/l, ukupni IgE 986 IU/l, proteinuriju 1,53 g/24 h, kreatinin klirens (KK) 0,81 ml/s. Antinuklearna protutijela (ANA) su bila 1:40, dok su ostali imunološki parametri uključujući antineurofilna citoplazmatska protutijela (ANCA) bili uredni. Radiogram prsišta je bio uredan. Analiza likvora je pokazala 622,67 mg/l proteina, a elektromiografija (EMNG) aksonalnu demijelinizirajuću polineuropatiju. Tjedan dana nakon hospitalizacije je uzgubio vid na desno oko usljed okluzije centralne retinalne arterije nakon čega je premješten na našu Kliniku. Budući da su bila zadovoljena 4 kriterija postavljena je dijagnoza Churg-Straussovog sindroma. Izostavljen je montelukast te započeto liječenje glukokortikoidima (1 mg/kg) i ciklofosfamidom (500 mg svaki drugi tjedan). Nekoliko dana nakon započinjanja terapije kliničko stanje bolesnika i laboratorijski parametri su se značajno poboljšali. Dva mjeseca kasnije je hospitaliziran zbog sepse izazvane *Salmonellom* te je prekinuto liječenje ciklofosfamidom. Nakon dva mjeseca bolest je dobro kontrolirana malom dozom glukokortikoida (metilprednisolon 8 mg/d).

**Prikaz bolesnika 2.** Radi se o 42-godišnjoj bolesnici s anamnezom kroničnog sinusitisa i bronhalne astme kojoj je 2001. godine započeto liječenje montelukastom radi kontrole simptoma astme. Hospitalizirana je 2003. godine na Kliniku za plućne bolesti zbog eozinofilne pneumonije. U terapiju su uključeni glukokortikoidi (1 mg/kg), dok je nastavljena primjena montelukasta. U travnju 2004. godine joj je učinjena polipektomija nosnih polipa. U prosincu 2004. godine je hospitalizirana na našu Kliniku zbog nepokretnosti. Fizikalnim pregledom je nađen eritem glutealne regije i nogu, otoci stopala, hipoestezija donjih udova i odsustvo refleksa na potkoljenicama. laboratorijski nalazi su bili slijedeći: SE 55 mm/h, L  $18,50 \times 10^9/l$ ,  $7,215 \times 10^9/l$  eozinofila, CRP 85 mg/l, normocitna anemija, povišene vrijednosti transaminaza, LDH, CK, RF 160 IU/ml. Ostali serološki parametri su bili uredni. Kompjutorizirana tomografija (CT) prsišta je zbilježila difuzne promjene plućnog parenhima tipa "ground-glass", pleuralne izljeve te medijastinalnu limfadenopatiju, a EMNG mononeuritis multiplex donjih udova. Sternalna punkcija je pokazala eozinofiliju, UZ srca mitralnu i trikuspidalnu regurgitaciju te umjerenu plućnu hipertenziju. Nađena je značajno snižena vrijednost DLCO te ispadi perfuzije medio i anterobazalnih dijelova lijevog donjeg plućnog režnja. PH analiza medijastinalnog limfnog čvora je bila nespecifična, a analiza plućnog parenhima je pokazala rezidue pneumonije s organiziranom trombozom. Postavljena je dijagnoza Churg-Straussovog sindroma (pozitivna 4 od 6 kriterija) te započeto liječenje glukokortikoidima (1 mg/kg), ciklofosfamidom (500 mg svaki drugi tjedan) i antikoagulansima. Šest mjeseci poslije bolesnica je hodala samostalno.

Radi se o bolesnicima koji su više su godina liječeni montelukastom prije pojave simptoma CSS. Naše iskustvo je sukladno prethodnim izvješćima o povezanosti LTRA terapije s razvojem CSS. Zbog mogućnosti razvoja eozinofilnog vaskulitisa ističemo važnost praćenja bolesnika na LTRA terapiji.

**Ključne riječi:** Churg-Strauss sindrom, montelukast



Poliklinika Medikol ♦ Radnička cesta 80 ♦ Zagreb

## ARTRITIS KOD CELIJAKIJE - PRIKAZ BOLESNIKA ARTHRITIS IN CELIAC DISEASE - A CASE REPORT

Vesna Budišin

Celijakija ili glutenska enteropatija je relativno česta kronična gastroenterološka bolest (prevalencija 1%) koju karakterizira poremećeni imunološki odgovor na gluten u bolesnika koji imaju genetsku predispoziciju. Gluten je bjelančevina koja se nalazi u žitaricama (pšenica, ječam, raž). Unošenje glutena u probavni trakt dovodi do oštećenja sluznice crijeva i poremećaja apsorpcije iz crijeva. Bolest ima šaroliku kliničku sliku i može se očitovati u bilo kojoj životnoj dobi i podjednako u oba spola. Zadnjih desetak godina promijenjena je spoznaja o bolesti i danas se smatra da je celijakija češća u odraslih, nego u djece. Simptomi bolesti su najjasniji kod male djece: povraćanje, nadutost u trbuhu, obilne proljevaste, smrdljive stolice, gubitak na tjelesnoj težini, umor i slabost mišića. Ako se u dojenačkoj dobi bolest ne prepozna, kod djece nastane zastoj u rastu i razvoju. U odrasloj dobi kod većine bolesnika nema tegoba od strane probavnog sustava, nego se bolest manifestira češće izvancrijevnim simptomima, kao što su umor i iscrpljenost, anemija, promjene na koži (dermatitis herpetiformis), osteoporoza, migrene, psihijatrijski poremećaji, epilepsija, bolesti mišića, neuropatije, promjene jetrene funkcije, spontani pobačaji i artritis. Zbog toga je veliki broj bolesnika s celijakijom u odraslih, nedijagnosticiran. Celijakiju mogu pratiti i drugi autoimuni poremećaji, kao dijabetes tip 1, autoimune

bolesti štitnjače, Sjogrenov sindrom, reumatoidni artritis (1,5 do 7%) itd. Bolest se liječi doživotnom bezglutenskom dijetom.

Artritis se ranije smatrao rijetkom manifestacijom celijakije. Prema novim istraživanjima artritis se javlja u oko 20% bolesnika s celijakijom u vidu simetričnog poliartritisisa ramena, kukova, koljena, nožnih i ručnih zglobova. Erozivne i destrukтивne promjene nisu opisane.

Bolesnici staroj 21 godinu naglo su otekla oba nožna zgloba, uz bolove i reducirane kretnje. Osjećala je blaži umor, a u KKS nađena je blaža anemija. Svi drugi laboratorijski nalazi su bili uredni. RF je bio negativan a radiološki nalaz nožnih zglobova, šaka i stopala bio je uredan. Tri mjeseca nakon pojave oteklina i bolova u zglobovima, učinjena je obrada na celijakiju temeljem anamnestičkih podataka o istoj bolesti kod njezine sestre. Nakon potvrđene dijagnoze te uvođenjem bezglutenske dijeta, oteklina i bolovi su se postepeno povukli.

Ovim radom željeli smo podsjetiti da se artritis kod gastrointestinalnih bolesti može javiti ne samo kod ulceroznog kolitisa, Crohnove i Whippleove bolesti, nego i kod kirurškog liječenja anastomoze crijeva, nego i kod bolesnika koji boluju od celijakije.

**Ključne riječi:** celijakija, artritis, bezglutenska dijeta

<sup>1</sup>Poliklinika Medikol ♦ Radnička cesta 80 ♦ Zagreb

<sup>2</sup>Farmaceutsko-biokemijski fakultet ♦ Sveučilište u Zagrebu ♦ Ante Kovačića 1 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice  
Trg slobode 1 ♦ 42223 Varaždinske Toplice

## KOENZIM Q10 U LIJEČENJU FIBROMIJALGIJE - PRIKAZ BOLESNIKA Q10 COENZYME TREATMENT IN FIBROMYALGIA - A CASE REPORT

Vesna Budišin<sup>1</sup> ♦ Ognjen Čulić<sup>2</sup> ♦ Dragica Vrabec-Matković<sup>3</sup>

Fibromialgija (FM) je kronični mišićnokoštani sindrom karakteriziran difuznim bolovima i bolovima na palpaciju tipičnih muskuloskeletnih lokalizacija nazvanih bolnim točkama. Često ga prate kronični umor, poremećaj sna, glavobolja, depresija ili anksioznost, dismenoreja i iritabilni kolon. Liječenje FM uključuje farmakoterapiju, fizikalnu terapiju, psihološku potporu te edukaciju bolesnika.

Nedavne studije povezuju mitohondrijalnu disfunkciju i oksidativni stres s kliničkim simptomima u fibromialgiji. Naime, otkriveno je smanjenje koenzima Q 10 (CoQ10), koji ima važnu funkciju u završnoj fazi energetskog metabolizma stanice, jer sudjeluje u dobivanju molekula ATP. Koenzim Q 10 nastaje u svim tkivima sisavaca iz aminokiseline tirozina i fenilalanina, te iz acetyl-CoA s najvećom koncentracijom u srcu, jetri, bubregu i gušterači.

Bolesnik star 49 godina u proljeće 2011. godine imao je tijekom boravka u južnoj Aziji kratkotrajni febrilitet, koji se povukao bez posebne terapije. Par mjeseci nakon povratka počele su tegobe u vidu bolova u mišićima, perifernim zglobovima, kostima, a bez jutarnje zastočnosti ili pojave oteklina u zglobovima. Bio je depresivan, imao je jako izražene poremećaje spavanja, osjećao se

izrazito nemoćno i jako se umarao. Dijagnostičkom obradom u Klinici za infektologiju isključena je zarazna bolest. Bolesnik je pregledan od strane reumatologa, neurologa, fizijatra, psihijatra, anesteziologa. Učinjena dijagnostička obrada pokazala je uredne rutinske laboratorijske nalaze kao i hormone štitnjače. Radiološka i EMNG obrada pokazala je određene degenerativne promjene, ali sukladne dobi. Na temelju kriterija postavljena je dijagnoza fibromialgije. Liječenje je započeto amitriptilinom u dozi 10 mg s povećanjem iste do 30 mg, zolpidemom od 10 mg, tarmadolom u kombinaciji s paracetamolom. Upućen u Centar za poremećaje spavanja u KB Vrapče, provodio je fizikalnu terapiju i terapiju u ambulanti za bol. Kako nakon tri mjeseca nije bilo znatnog poboljšanja u terapiju je uveden i CoQ10 u dozi 90 mg dnevno.

Nakon tri mjeseca liječenja CoQ10, bolesnik se osjeća znatno bolje, iz terapije je postupno isključen tramadol s paracetamolom, smanjena je doza amitriptilina na 10 mg, uz CoQ10 u dozi 30 mg dnevno.

Ovim radom smo htjeli upozoriti na nova istraživanja u liječenju fibromialgije i prikazati uspješno liječenje fibromialgije primjenom koenzima Q 10.

**Ključne riječi:** fibromialgija, liječenje koenzimom Q10

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinička jedinica za rehabilitaciju traumatoloških bolesnika

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Draškovićeva 19 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Klinika za ortopediju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Šalata 7 ♦ 10000 Zagreb

## POSTOJI LI POVEZANOST TUBERKULOZE S POJAVNOŠĆU KARCINOMA GRLIĆA MATERNICE - PRIKAZ BOLESNICE S TUBERKULOZNI MONOARTRITISOM KOLJENA

### IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN TUBERCULOSIS AND CERVICAL CANCER - A CASE REPORT ON A PATIENT WITH TUBERCULOUS MONOARTHRITIS OF KNEE JOINT

Nadica Laktašić Žerjavić<sup>1</sup> ♦ Iva Popović<sup>2</sup> ♦ Ivan Bojanić<sup>3</sup>  
Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup> ♦ Božidar Ćurković<sup>1</sup> ♦ Tatjana Nikolić<sup>2</sup> ♦ Porin Perić<sup>1</sup>

Usprkos svim naporima tuberkuloza (TB) i dalje predstavlja veliki globalni javnozdravstveni problem. Koštanoglobna tuberkuloza mnogo je rjeđa nego plućna tuberkuloza, odnosno javlja se u 1-3% oboljelih od tuberkuloze, iako 50% tih bolesnika ima plućnu tuberkulozu. Koštanoglobna tuberkuloza najčešće zahvaća kralježnicu (50%), rjeđe zglobove, a najrjeđe kost i meko tkivo. Oko 15% svih slučajeva koštanoglobne tuberkuloze odnosi se na tuberkulozni artritis koljena za koji je tipično odsustvo općih simptoma i spora progresija destrukcije zgloba. Zato često dugo vremena ostaje neprepoznat. Specifična upala najčešće započinje u sinoviji te se s vremenom formira granulomatozni panus i dolazi do destrukcije zglobnih tijela. Imunokompromitirani bolesnici češće razvijaju koštanoglobnu tuberkulozu. Posebno visok rizik je u oboljelih od HIV infekcije. Povećani rizik za TB i diseminaciju bolesti predstavljaju također kronične iscrpljujuće bolesti, liječenje glukokortikoidima, loš socioekonomski status i pušenje.

Karcinom grlića maternice također predstavlja veliki javnozdravstveni problem i drugi je najčešći oblik maligne bolesti u žena. Glavni rizični čimbenik je upala i perzistentna infekcija onkogenim humnim papiloma virusom (HPV). Manje od 10% HPV infekcija je perzistentno i uzrokuje karcinom. Novije spoznaje ukazuju da TB mijenjajući imunološki profil čini osobu podložnom za HPV infekciju i potom za perzistiranje te infekcije i razvoj karcinoma.

U radu je prikazan slučaj bolesnice s neprepoznatim i neliječenim tuberkuloznim monoartritisom koljena trajanja tri godine kojoj je postavljena dijagnoza karcinoma grlića maternice.

Prikazujemo bolesnicu zadovoljavajućeg socioekonomskog statusa u dobi 58 godina s anamnezom monoartritisa lijevog koljena trajanja 3 godine uz odsustvo općih simptoma i drugih reumatskih tegoba kao i drugih bolesti u anamnezi. Razgovorom doznajemo da je generativna dob bolesnice trajala je od 14 do 49 godine života. Rodila je dva puta. Na zadnjem pregledu ginekologa prije 4 godine utvrđen je uredan nalaz PAPA testa. Nije bila rizičnog ponašanja, a od loših navika navela je višegodišnje pušenje 10-ak cigareta dnevno. Radi otekline koljena u prethodne tri godine u više navrata utvrđena je visoko ubrzana SE, blaže povišene vrijednosti CRP uz uredne vrijednosti leukocita u krvi i negativne imunološke nalaze. Od početka tegoba s koljenom u nekoliko navrata bolesnica je primila lokalno infiltraciju metilprednizolon acetata te je 9 mjeseci ranije učinjena i artroskopski parcijalna sinoviektomija koljena uz kratkotrajno ublaženje tegoba no bez popratnog patohistološkog (PHD) nalaza. Liječena je i kratkotrajno peroralno malom dozom glukokortikoida te višekratno lokalnim postupcima fizikalne terapije.

Pri pregledu koljeno je bilo toplo, uredne boje kože, otečeno uz izljev i zadebljanje sinovije, bolno i ograničenih kretnji. RTG koljena pokazao je upalne i erozivne promjene koljena, MR koljena ukazao je na zadebljalu i nepravilnu sinoviju uz invaziju u zgloba tijela. Obzirom na sve navedeno učinjena je artroskopski probatorna biopsija koljena uz PHD nalaz kroničnog granulomatoznog sinovitisa s prisutnošću eliptoidnih stanica, limfocita, orijaških multinuklearnih stanica tipa Lang-

hans i kazeozne nekroze. Bojenjem po Ziehl-Neelsenu u stanicama prikazani su acidorezistentni bacilli.

U sklopu dijagnostičke obrade monoartritisa učinjena je i pulmološka te ginekološka obrada. Na RTG pluća utvrđene su obostrano apikalno postspecifične ožiljne promjene uz pozitivan nalaz tuberkulinskog kožnog testa (15×15 mm) i IGRA testa (eng. *interferon-gamma release assay*) na mikobakteriju tuberkuloze. Dodatna pulmološka obrada isključila je aktivnu plućnu tuberkulozu (MSCT toraksa i abdomena te mikroskopski pregled i kultura iskašljaja na mikobakteriju tuberkuloze).

Ginekološkom obradom utvrđen je patološki nalaz PAPA testa - CIN III - "*carcinoma in situ*".

Na osnovu svega postavljene su dijagnoze preboljele plućne tuberkuloze, tuberkuloznog monoartritisa lijevog koljena te karcinoma grlića maternice. Po pulmologu započeto je liječenje tuberkulostaticima te je po ginekologu učinjena konizacija grlića maternice.

Usprkos tomu što je bolesnica višekratno bila pregledana i liječena od strane liječnika različitih specijalnosti koji se bave liječenjem mišićnokoštanih bolesti, tj. od strane fizijatra, kirurga, ortopeda i reumatologa dijagnoza tuberkuloznog artritisa koljena postavljena je tek nakon tri godine od početka bolesti.

Stoga smatramo važnim podsjetiti na TB kao jednu od bolesti pri diferencijalnoj dijagnozi monoartritisa. Posebice na TB treba pomisliti pri kroničnom, sporoprogresivnom monoartritisu velikih nosivih zglobova uz odsustvo općih simptoma u anamnezi. Obzirom na mogućnost da bolesnice s anamnezom TB imaju značajno veći rizik od perzistentne infekcije onkogenim HPV te od karcinoma grlića maternice smatramo da je uputno u tih bolesnica učiniti i odgovarajuću ginekološku obradu kao sastavni dio medicinskog zbrinjavanja.

**Ključne riječi:** tuberkuloza, koštanozglobna tuberkuloza, rak grlića maternice



<sup>1</sup>Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Zdravstvena stanica Jarun ♦ DZ Zagreb - Zapad ♦ Hrvoja Macanovića 2a ♦ 10000 Zagreb

## PREVALENCIJA URIČNOG ARTRITISA U FIZIJATRIJSKIM I AMBULANTAMA OBITELJSKE MEDICINE

### GOUT PREVALENCE IN PHYSIATRIC AND GENERAL PRACTICE

Davorin Šakić<sup>1</sup> ♦ Vjekoslava Amerl Šakić<sup>2</sup> ♦ Olga Badovinac<sup>1</sup>  
Vesna Potočki Rukavina<sup>2</sup> ♦ Goran Prodanović

Urični artritis ili giht je najčešća metabolička reumatska bolest, koju karakteriziraju povišena razina mokraćne kiseline u serumu, ponavljajući napadi artritisa, odlaganje kristala urata u zglobove i druga tkiva. Opisana je još u antici, a danas predstavlja sve veći javnozdravstveni problem zbog povećanog unosa hrane bogate purinima i konzumacije alkoholnih pića.

Ovim radom nastojali smo kvantificirati pojavnost ove bolesti u radu specijalista fizijatra i specijalista obiteljske medicine. Kako bi ujednačili kriterije probira u fizijatrijskim ambulantom i ambulantom obiteljske medicine odlučili smo da broj bolesnika s uričnim artritismom zaključimo na 7000 prvih pregleda u razdoblju 1.1. do 31.12.2011. godine. Svi ispitanici su imali jasnu kliničku sliku akutnog ili kroničnog gihta i vrijednosti mokraćne kiseline iznad normalnih vrijednosti za spol u pripadajućem laboratoriju na području grada Zagreba.

U fizijatrijskim ambulantom broj bolesnika s uričnim artritismom je veći nego u ambulantom specijalista obiteljske medicine što je i očekivano, jer se u pr-

ve upućuju oni s tegobama vezanim za sustav za kretanje. Razlike smo testirali hi-kvadrat testom i one nisu statistički značajne ( $p=0,6551$ ).

Urični artritis pogađa najčešće odrasle muškarce. Predominacija muškaraca u odnosu na žene iznosila je 2,45 u fizijatara i 3,12 u specijalista obiteljske medicine. Vrhunac javljanja bolesti je peto desetljeće života, a opada od šestog desetljeća nadalje. To je povezano s kontinuiranim blagim porastom razine mokraćne kiseline u serumu muškaraca od djetinjstva nadalje, a u žena vrijednosti ostaju praktički jednake do menopauze, kad počinju rasti. U fizijatara raspon godina muškaraca od 35 do 84 prosječno 58,8, u žena od 52 do 74 prosječno 62,6 godine. U specijalista obiteljske medicine rasponi godina su veći: u muškaraca od 30 do 86 prosječno 63,4, u žena od 57 do 86 prosječno 72,4 godine.

Prevalencija uričnog artritisa u ovom radu nalazi se u okvirima objavljenih svjetskih rezultata, koji za muškarce iznose 5-13,6 %, a 1,5-6,4 % za žene.

**Ključne riječi:** urični artritis, prevalencija, fizijatrijska ambulanta, ambulanta obiteljske medicine

Tablica. Prevalencija uričnog artritisa u fizijatrijskim i ambulantom obiteljske medicine

	Muškarci	Prevalencija	Žene	Prevalencija	Ukupno	Prevalencija
Fizijatrijske ambulante	27	7,71%	11	3,14%	38	5,43%
Amb. obiteljske medicine	25	7,14%	8	2,28%	33	4,71%

Klinika za bolesti srca i reumatizam ♦ Klinički centar Univerziteta u Sarajevu  
Bolnička 25 ♦ 71000 Sarajevo ♦ Bosna i Hercegovina

## HIPERURIKEMIJA: KARDIOVASKULARNI RIZIKO FAKTOR HYPERURICAEMIA: CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

Šekib Sokolović

Hiperurikemija nastaje povećanom proizvodnjom urične kiseline ili smanjenim izlučivanjem putem bubrega ali može nastati i kao rezultat kombinacije i jednog i drugog patološkog mehanizma. Najčešća manifestacija je giht ili urični artritis, ali urična kiselina može dovesti i do kardiovaskularnih poremećaja, arterijske hipertenzije, renalnog oboljenja i metaboličkog sindroma.

Mnoge epidemiološke studije dokazale su vezu između hiperurikemije i hipertenzije i to u 1/3 slučajeva. Hipertenzivni bolesnici koji se liječe diureticima, osobito tiazidima, oko 50% istih imaju hiperurikemiju. U malignoj hipertenziji čak 2/3 bolesnika imaju povećan nivo urične kiseline. Hiperurikemija ima sličan mehanizam na bubrege kao arterijska hipertenzija izazivajući preglomerularnu arteriopatiju i tubulointersticijalne patološke promjene. Urična kiselina povećava krvni pritisak sistemskim putem, a i renalnom vazokonstrikcijom usljed aktivacije renin - angiotenzin sistema. Krajnji efekat je smanjenje endotelnog nitričnog oksida

kao potentnog vazodilatatora. Studija Framingam dokazala je da povećanje urične kiseline za 1,3 mg/dl povisuje rizik za nastanak hipertenzije s relativnim rizikom (izraženo kao odds ratio) od 1,17. Slične druge studije pokazale su da hiperurikemija kod normotenzivnih bolesnika ima 80%-tni rizik nastajanja arterijske hipertenzije, nezavisno od statusa lipida u krvi, proteinurije i bubrežne funkcije.

Terapija uričnog artritisa s jakim inhibitorom ksantine oksidaze alopurinolom ili urikozuričnim lijekovima ne samo da smanjuje hiperurikemiju, već dovede i do smanjenja povećanog krvnog pritiska.

Ovim radom obradićemo patofiziološki i drugi mehanizam i ostale aspekte hiperurikemije na nastanak arterijske hipertenzije i prezentirati naša iskustva u liječenju hiperurikemije, uričnog artritisa s konsekvatnom arterijskom hipertenzijom.

**Ključne riječi:** hiperurikemija, kardiovaskularni riziko faktor

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## ULTRAZVUČNI PRIKAZ DEPOZITA KRISTALA URATA I KALCIJEVOG PIROFOSFATA U BOLESNICE S NORMOURICEMIJOM I ANAMNEZOM ATAKE AKUTNOG KRISTALNOG ARTRITISA STOPALA TE OSTEOARTRITISA KOLJENA

### ULTRASONOGRAPHIC DETECTION OF URATE AND CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTALS DEPOSITS IN A PATIENT WITH NORMAL SERUM URATE CONCENTRATION AND A HISTORY OF ACUTE CRYSTAL ARTHRITIS OF THE FOOT AND KNEE OSTEOARTHRITIS

Nadica Laktašić Žerjavić<sup>1</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup> ♦ Božidar Ćurković<sup>1</sup>  
Kristina Potočki<sup>2</sup> ♦ Porin Perić<sup>1</sup> ♦ Iva Žagar<sup>1</sup> ♦ Kristina Kovač Durmiš<sup>1</sup> ♦ Maja Prutki<sup>2</sup>

Dijagnostički ultrazvuk (UZV) može pomoći u postavljanju dijagnoze gihta. Promjene se na UZV registriju ranije nego na konvencionalnim radiografskim snimkama (RTG) što omogućuje rano postavljanje dijagnoze čak i u bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom. Također uz pomoć UZV mogu se razlikovati depoziti kristala urata (MSU) i kalcijevog pirofosfata (CPP). Ultrazvučne karakteristike gihta su: linearni hiperehogeni depozit kristala urata na površini hijaline hrskavice zgloba koji prati ehogenu liniju površine kosti što stvara tzv. znak dvostruke konture (eng. *“Double contour” sign*); tof tj. točkasti ili linearni nodularni agregat mješane ehogenosti uz anehogeni halo u mekom tkivu oko zgloba i/ili tetiva koji može i ne mora pokazivati akustičnu sjenu; znak snježne oluje u zglobnom izljevu (pomični točkasti hiperehogeni odjeci unutar sinovijalnog izljeva); edem mekog tkiva i erozije kosti; znaci hipervaskularizacije na PD-u koji se ne prikazuju unutar tofa, već rubno oko tofa te ponekad u sinoviji. Za razliku od kristala MSU depoziti kristala CPP talože se unutar središnje zone hijaline i fibrozne hrskavice čineći sloj paralelan s površinom kosti koji se UZV prikazuje kao iregularna hiperehogena linija unutar anehogene hijaline hrskavice koja prati ehogenu liniju površine kosti. Konačna dijagnoza i diferencijalna dijagnoza ove dvije kristalne artropatije postavlja se na temelju prikaza kristala MSU ili CPP u sinovijalnoj tekućini pregledom u polarizacijskom mikroskopu.

U radu je prikazan slučaj bolesnice s anamnezom akutnog artritisa palca lijevog stopala te osteoartritisom desnog koljena uz izmjerene uredne vrijednosti urata u

serumu, a kojoj su UZV i na magnetskoj rezonanci (MR) prikazani depoziti MSU i CPP.

Bolesnica rođena 1963. godine hospitalizirana je radi dijagnostičke obrade bolova i otekline desnog koljena. U anamnezi doznaje se da su tegobe s oba koljena po tipu osteoartritisa započele spontano godinu dana ranije. Devet mjeseci prije prijema učinjena je artroskopski subtotalna lateralna menishektomija desnog koljena bez učinka na subjektivne tegobe. Šest mjeseci prije prijema nastupilo je pogoršanje bolova uz povremenu oteklinu desnog koljena. Dva mjeseca prije prijema bolesnica je imala ataku akutnog artritisa bazalnog zgloba palca lijevog stopala koja po kliničkim karakteristikama odgovara ataci uričnog artritisa. Dijagnostičkom obradom utvrđena je blaže ubrzana SE i CRP, uredne vrijednosti urata u serumu i negativni imunološki nalazi te odsutnost HLA B27 antigena. Bakteriološki nalaz sinovijalne tekućine desnog koljena pristigao je sterilan, a citološki nalaz ukazao je na prisutnost polimorfonukleara. Konvencionalni RTG desnog koljena ukazao je na degenerativne promjene po Kellgren-Lawrence klasifikaciji drugog stupnja. UZV desnog koljena ukazao je na izljev u zglobu bez znakova hipertrofije i protoka u sinovijalnoj ovojnici. Unutar pokrovne hrskavice kondila femura prikazana je nježna točkasta ehogena linija sukladna odlaganju kristala CPP. UZV bazalnog zgloba palca lijevog stopala pokazao je manji izljev u zglobu uz neravne konture glavice metatarzane kosti i linearni hiperehogeni depozit na površini pokrovne hrskavice pomičan zajedno s kosti sukladan odlaganju kristala MSU. MR desnog koljena potvrdila je UZV nalaz de-

generativnih promjena koljena bez popratne hipertrofije sinovije uz hondrokalcinozu pokrovne hrskavice kondila kao i medijalnog te ostatnog dijela lateralnog mensika. MR lijevog stopala potvrdio je depozit kristala urata na pokrovnoj hrskavici te je ukazao na eroziju te edem kosti unutar glavice prve metatarzalne kosti. Na osnovi navedenog potvrđena je dijagnoza osteoartritisa desnog koljena uz postavljenu dijagnozu hondrokalcinoze i uričnog artritisa.

Iako je hiperuricemija najznačajniji rizični čimbenik za razvoj gihta izmjerene normalne vrijednosti urata u serumu ne isključuju dijagnozu gihta, a mogu se naći u tijeku akutne atake uričnog artritisa. Dijagnostički UZV može pomoći u postavljanju dijagnoze gihta posebice u bolesnika s trenutno izmjerenim normalnim vrijednostima urata u serumu.

**Ključne riječi:** giht, pseudogiht, dijagnostički ultrazvuk



<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

<sup>4</sup>Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

<sup>5</sup>Thalassotherapia Opatija

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za zdravstveni turizam i medicinski programirani odmor  
Maršala Tita 188/1 ♦ 51410 Opatija

<sup>6</sup>Služba za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju  
Opća bolnica Karlovac ♦ Andrije Štampara 3 ♦ 47000 Karlovac

<sup>7</sup>Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" ♦ Andrije Štampara 42 ♦ 35000 Slavonski Brod

<sup>8</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISIMA - ANKETA REUMATOLOGA IZ HRVATSKE

## RECOGNITION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SPONDYLARHRITIDES - SURVEY OF CROATIAN RHEUMATOLOGISTS

Branimir Anić<sup>1</sup> ♦ Jadranka Morović-Vergles<sup>2</sup> ♦ Dušanka Martinović Kaliterna<sup>3</sup>  
Srđan Novak<sup>4</sup> ♦ Tatjana Kehler<sup>5</sup> ♦ Sonja Milanović<sup>6</sup> ♦ Marino Hanih<sup>7</sup> ♦ Simeon Grazio<sup>8</sup>

Program MAXIMA (Management of Axial SpA) je međunarodni, multicentrični program koji za cilj ima poboljšanje općeg znanja o aksijalnom spondiloartritisu (Axial SpA), ranom prepoznavanju, klasificiranju i odgovarajućem liječenju. Kao svojevrsna početna točka programa provedena je međunarodna anketa kako bi se dobio trenutni i činjenični uvid u regionalni i lokalni pristup dijagnostici i liječenju aksijalnog spondiloartritisa.

Upitnik se sastojao od 35 pitanja podijeljenih u 7 kategorija, a evaluirani su dijagnostika, značajke bolesti i terapijska praksa. U Hrvatskoj je upitnik ispunilo 8 reumatologa, od kojih je dvoje bilo "čistih" praktičara, dok su ostali istovremeno angažirani na fakultetu.

Prema rezultatima bolesnika s kroničnom križoboljom koja traje tri mjeseca, dobi <45 godina reumatologu najčešće upućuje liječnik obiteljske medicine, te u slučaju postojanja simptoma uvećanja, kožnih lezija ili upalne bolesti crijeva liječnik druge specijalnosti (oftalmolog, dermatolog, gastroenterolog). Prosječno trajanje simptoma prije nego što bolesnik dođe reumatologu je približno 4 godine. Specijalisti reumatolozi

educiraju liječnike obiteljske medicine, te im predlažu upitnike za probir kako bi na vrijeme prepoznali bolesnike s upalnom križoboljom. Osim upitnika s kliničkim podacima u probiru se koristi i određivanje HLA-B27, radiografske metode, te ASAS kriteriji. Od ukupnog broja bolesnika s kroničnom križoboljom prema procjeni reumatologa-praktičara 22% će imati upalnu križobolju, dok reumatolozi s akademskom afilijacijom procjenjuju da će upalnu križobolju imati 45% bolesnika. Od kliničkih kriterija za dijagnostiku upalne križobolje obje skupine su se vodile uobičajenim kliničkim dijagnostičkim kriterijima. Klinički pregled, povijest bolesti i prisutnost ostalih znakova SpA bili su ključni za odluku o HLA-B27 tipizaciji. Razlog zbog kojega ne rade svi je neprikladnost te dostupnost i cijena. Od slikovnih tehnika za dijagnostiku se najčešće koristi rendgen, dok u skupini reumatologa s angažmanom na fakultetu MRI koristi 100%, a zbog slabije dostupnosti i cijene pretrage koristi svega 33% iz skupine reumatologa-praktičara. Za procjenu aktivnosti bolesti i evaluaciju učinaka liječenja prema rezultatima upit-

nika najčešće se primjenjuju se bolesnikova globalna ocjena, skala boli i BASDAI. Prije promjene terapijske skupine 100% reumatologa s akademskim angažmanom i 50% reumatologa-praktičara će primijeniti 2 nesteroidna antireumatika (NSAR), a 50% reumatologa i 3 nesteroidna antinflatorna lijeka. U slučaju neučinkovite terapije upalne križobolje sa NSAR za promjenu na drugu skupinu lijekova 50% liječnika iz obje skupine odlučit će se nakon 1-3 mjeseca neučinkovitog liječenja, a 16,7% liječnika iz skupine reumatologa će to uraditi nakon više od 6 mjeseci neuspješnog liječenja upalne križobolje s NSAR. U liječenju upalne križobolje DMARDs i to najčešće sulfasalazin koristi 50% liječnika iz skupine s akademskim angažmanom i 100% iz skupine reumatologa-praktičara. Navedenu terapiju 80%-100% liječnika iz obje skupine u slučaju neučinkovitosti prekinut će nakon perioda kraćeg od 6 mjeseci. Procjenu stanja bolesnika s ankilozantnim spondilitisom provodi svaka 3 mjeseca 100% reumatologa s akademskim angažmanom i 50% liječnika iz skupine reumatologa-praktičara. Prema mišljenju reumatologa s akademskim angažmanom klasifikacija aksijalnog SpA nije jasna zbog nedostatka razumijevanja i vjerovanja u koncept. U dijagnostici aksijalnog SpA 83,3%-100% liječnika u obje skupine primjenjuje ASAS klasifika-

cijske kriterije. Subjektivna srednja ocjena koju su liječnici sami pridodijelili za liječenje ne-radiografskog aksijalnog SpA na skali do 10 u obje skupine liječnika bila je između 5,5 i 6,8.

Iako je uzorak bio relativno mali, dobiveni rezultati pokazali su sljedeće: kasno prepoznavanje upalne križobolje od strane liječnika obiteljske medicine, jer od početka simptoma do prvog pregleda reumatologa u prosjeku prođu 4 godine što upućuje i na neravnomjernu distribuciju subspecijalista unutar zemlje; postojanje dobrog multidisciplinarnog pristupa između različitih specijalnosti (dermatolozi, gastroenterolozi, oftalmolozi) u prepoznavanju i liječenju aksijalnog SpA; do promjene terapije u slučaju neučinkovitosti NSAR dolazi nakon perioda dužeg od 6 mjeseci; ne postoji adekvatno prepoznavanje neradiografskog aksijalnog SpA; MRI se ne koristi za praćenje aktivnosti bolesti; ASAS kriteriji bi se trebali češće koristiti u svakodnevnoj praksi.

Navedeni rezultati predstavljaju dobru osnovu za pokretanje edukacijskih programa za fizijatre i liječnike obiteljske medicine, a u cilju pravovremenog prepoznavanja, razumijevanja i liječenja neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa.

**Ključne riječi:** spondiloartritis, neradiografski aksijalni spondiloartritis, rano prepoznavanje

Poliklinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Matice hrvatske bb ♦ 10410 Velika Gorica

## DISIMULACIJA REUMATSKIH TEGOBA - JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM? DISSIMULATION OF RHEUMATIC COMPLAINTS - PUBLIC HEALTH PROBLEM?

Ladislav Krapac

Aktivnim epidemiološki pristupom i/ili sistematskim pregledima mogu se otkriti i reumatske bolesti na koje se ispitanici ne tuže. U reumatološkoj praksi treba misliti i na tzv. "disimulante" - bolesnike koji imaju reumatske tegobe i/ili bolesti - prikrivaju ih, ili pak nedovoljno rano prepoznaju i liječe.

26 godišnja gitaristica prikrivala je tegobe tenosinovitisa desne podlaktice, kao posljedicu vježbanja. U sklopu zakašnjele terapije koju bolesnica nije u potpunosti provela bila je nužna i privremene imobilizacija udlagom, s kojom je gitaristica vježbala sviranje.

45 godišnja radnica je zbog nedovoljno rehabilitirane traume šake i straha gubitka posla prerano vraćena na posao krojačice (disimulacija!). Neeregonomski dizajnirane škare potencirale su opterećenje dominantne ruke pa se razvila slika kroničnog regionalnog bolnog sindroma (CRPS).

58 godišnja liječnica (specijalistica-radiolog) je prikrivala bolne simptome desne šake i podlaktice kao posljedicu intenzivnog rada na računalu. Kad je u njenoj

ustanovi nabavljen aparat za ultrazvučnu dijagnostiku, radno oduševljenje i dodatno opterećenje dominantne desne ruke je uz raniji tenosinovitis (sindrom prenaprezanja) pridonijelo razvitku i znatno bolnijeg i u liječenju zahtijevnijeg CRPS.

94 godišnja harfistica je tijekom radnog vijeka zanemarivala morfološka promjene kralježnice s popratnom simptomatologijom! Razvila je tešku osteoporozu (patološke frakture!). Ipak, ona i danas vježba sviranje harfe (radna terapija?), na izuzetno zahtijevnom i "neeregonomskom" instrumentu i povremeno nastupa.

Starije osobe, pri liječenju ozljeda disimuliraju tegobe, dok su mladi, posebice nezadovoljni radom, ali i nakon prometnih nesreća ili ozljeda na radu skloni potenciranju bolnih reumatski sindroma. Nezaposleni, ali i ljudi koji zbog zadovoljstva radom ne žele prekinuti rad, disimulacija reumatskih tegoba može odgoditi, pa i otežati liječenje i time prerasti u ozbiljan javno-zdravstveni problem.

**Ključne riječi:** javno zdravstvo, reumatske bolesti, dijagnostika, disimulacija

<sup>1</sup>Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb - Novi Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## KVANTITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U PEDESET BOLESNICA S PSORIJATIČNIM MONOARTRITISOM

## QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGlyphics IN FIFTY FEMALE PATIENTS WITH PSORIATIC MONOARTHRITIS

Miljenko Cvjetičanin<sup>1</sup> ♦ Zrinka Jajić<sup>2</sup>

U istraživanju je kvantitativnom analizom dermatoglifa ispitano 25 varijabli u broju grebenova na prstima i dlanovima 50 bolesnica sa psorijatičnim monoartritisom: broj grebenova na svih deset prstiju šaka, zatim sveukupni njihov broj na pet i deset prstiju, između triradijusa a-b, b-c, c-d i a-d na oba dlana, te njihov sveukupni broj na jednom i oba dlana, i atd kutovi na oba dlana i njihov ukupni broj u stupnjevima. Dobiveni podaci su uspoređeni s kontrolnom skupinom od 200 pari otisaka odraslih i fenotipski zdravih žena Zagrebačke regije. Statistički značajne razlike prema kontroli, t-testom, na-

đene su u 17 varijabli, smislu povećang broja grebenova: na svih deset prstiju i njihovu zbroju na pet svake šake te na obje šake zajedno, zatim između triradijusa b-c na oba dlana te sveukupnom broju grebenova (od triradijusa a do triradijusa d) na desnom dlanu te smanjenom atd kutu na dlanu lijeve ruke u stupnjevima. Iz dobivenog se dade zaključiti kako je poligenski sustav u razvoju dermatoglifa na prstima i dlanovima identičan s nekim lokusima za razvoj psorijatičnog monoartritisa u žena.

**Ključne riječi:** dermatoglifi, psorijatični monoartritis, ženski spol, kvantitativna dermatoglifska analiza



<sup>1</sup>Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb - Novi Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

**KVANTITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA  
DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U ČETRDESETORICE BOLESNIKA  
S REAKTIVNIM SPONDILOARTRITISOM (REITEROV SINDROM)**

**QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGlyphYCS  
IN FORTY MALE PATIENTS  
WITH REACTIVE SPONDYLOARTHRITIS (REITER'S SYNDROME)**

Miljenko Cvjetičanin<sup>1</sup> ♦ Zrinka Jajić<sup>2</sup>

U radu se kvantitativnom analizom digitopalmar-  
nih dermatoglifa istražio broj grebenova u četrdeset bole-  
snika s reaktivnim spondiloartritisom (Rajterov sindrom).  
Analizirano je 25 varijabli, broj grebenova na svih deset  
prstiju šaka, zatim, sveukupno na pet i deset prstiju, te  
između triradijusa a-b, b-c, c-d i a-d na jednom i oba dla-  
na, te oba dlana zajedno, i atd kutova na svakom dlanu i  
njihovo obostrani zbroj u stupnjevima. Dobiveni poda-  
ci su uspoređeni sa 200 pari otisaka fenotipski zdravih  
muškaraca Zagrebačke regije kao kontrole. Statistički  
značajne razlike prema t-testu pronađene su u jedanaest  
varijabli u smislu povećanog broja grebenova na prvom,

drugom, trećem i petom prstu obje šake, te na svih pet  
prstiju zasebno i svih deset prstiju zajedno. Prema Ma-  
nn-Whitney testu, statistički značajne razlike pronađe-  
ne su u još tri varijable: povećanom broju grebenova na  
četvrtom prstu desno, te smanjenom atd kutu na desnom  
dlanu i smanjenom obostranom atd kutu u stupnjevima,  
dakle, sveukupno 14 varijabli. Zaključno se može reći  
kako je poligenetski sustav u razvoju dermatoglifa na pr-  
stima i dlanovima identičan s nekim lokusima za razvoj  
dermatoglifa u Rajterovom sindromu.

**Ključne riječi:** dermatoglifi, Reiterov sindrom,  
muški spol, kvantitativna dermatoglifska analiza

<sup>1</sup>Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb - Novi Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

**KVANTITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA  
DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U ČETRDESET BOLESNIKA  
S PRIMARNOM HIPERTROFIČKOM OSTEOARTROPATIJOM  
QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGlyphICS  
IN FORTY MALE PATIENTS  
WITH PRIMARY HYPERTROPHIC OSTEOARTROPATHY**

Miljenko Cvjetičanin<sup>1</sup> ♦ Zrinka Jajić<sup>2</sup>

U cilju otkrivanja genetičkih čimbenika u etiologiji primarne hipertrofičke osteoartropatije, istražen je kvantitativnom dermatoglifskom analizom broj kožnih grebenova u četrdeset bolesnika s primarnom hipertrofičkom osteoartropatijom, i to u 25 varijebli: broj grebenova na svih deset prstiju šaka, zatim, sveukupno na pet i deset prstiju, te između triradijusa a-b, b-c, c-d i a-d na jednom i oba dlana zajedno, i atd kutova na svakom dlanu i oba zajedno u stupnjevima. Dobiveni podaci su uspoređeni s kontrolnom skupinom od 200 pari dermograma dlanova i prstiju fenotipski zdravih muškaraca Zagrebačke regije. Prema t-testu statistički značajne razlike prema kontroli

pronađene su u trinaest varijabli u smislu povećanja broja grebenova na drugom prstu desne šake i ukupnom broju na desnoj šaci i obje šake zajedno, te prvom, drugom, trećem, četvrtom i petom prstu lijeve šake i svih pet prstiju zajedno i između triradijusa a-b lijevog dlana. Smanjen je atd kut na na jednom i drugom dlanu i obostrano u stupnjevima. Zaključno se može reći kako je poligenski sustav u razvoju dermatoglifa identičan s nekim lokusima za razvoj primarne hipertrofičke osteoartropatije.

**Ključne riječi:** dermatoglifi, primarna hipertrofička osteoartropatija, muški spol, kvantitativna dermatoglifska analiza

<sup>1</sup>Odbor za sport i rehabilitaciju

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske ♦ Praška 2/III ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Institut Ruđer Bošković ♦ Bijenička cesta 54 ♦ 10000 Zagreb

## EVALUACIJSKI PARAMETRI FUNKCIONALNOG POTENCIJALA ŠAKE TEMELJENI NA DINAMIČKIM ELEKTRODINAMOMETRIJSKIM MJERENJIMA (EDM) NOVIM DYNAMIS SISTEMOM

## EVALUATION OF POTENTIAL FUNCTIONAL PARAMETERS BASED ON DYNAMIC HAND ELEKTRODINAMOMETRIC MEASUREMENTS (EDM) WITH NEW DYNAMIS SYSTEM

Ladislav Krapac<sup>1</sup> ♦ Amir Dubravić<sup>2</sup>

Epidemiološka istraživanja u nas ukazuju da su tegobe i/ili bolesti šaka visoko zastupljene - 21,8 % žena i 13 % muškaraca starijih od 65 godina boluje od osteoartritisa šaka. Uz to, još 6 % starijih žena i 1,8 % muškaraca u Hrvatskoj boluju od reumatoidnog artritisa. Česte ozljede šaka (23,5 % svih ozljeda), nerijetko ostavljaju znatan funkcionalni gubitak.

Uzorak i metode: Standardna dinamometrija šake omogućava registriranje sile jednog stiska i uobičajen je postupak pri ocjeni stanja i dijagnostici funkcionalno anatomske cjeline, liječenja i rehabilitacije šake. U terenskim istraživanjima testirali smo snagu stiska šaka mehaničkim dinamometrom po Collinsu. Razvojem novog Dynamis sistema u IRB - dinamičkog sensora specijalno konstruiranog da registrira vremenski dijagram sile stiska šake u vremenskoj seriji od 15 stisaka, pretvarajući ga u električnu veličinu koja se posredstvom AD konvertera prenosi i obrađuje u računalu. Time se ostvaruje bolja detaljizacija evaluacijskih parametara i poboljšava klinička dijagnostika šaka.

Rezultati: Epidemiološko istraživanje u uzorku starijih muškarca (N=626) snagu stiska desne šake bila je  $105,7 \pm 21,72$  kg, a u žena (N=636) samo  $52,12 \pm 16,8$  kg. Prikazuju se rezultati mehaničke i EDM (4,18 kg) u 11 bolesnika (3 M i 8 Ž) s reumatoidnim artiritisom i u poredbenoj skupini 11 zdravih ispitanika izjednačeni s dobi i spolom (62,2 kg).

Zaključci: Registracija sile stiska koristan je pokazatelj stupnja bolesti šaka, ali i uspješnosti liječenja, utreniranosti u radu (izdržljivost !), sportu i rekreaciji. Raspravlja se o posebnim zahtjevima u funkcionalnoj ocjeni šake u profesionalnoj orijentaciji, selekciji, opasnostima agravacije i simulacije, ali i disimulacije tegoba i/ili bolesti šaka. EDM testiranje snage i izdržljivosti bimanulnog rada osobito je važno za medicinsku prognozu radnih mogućnosti u reumatološkim i fizijatrijskim ambulantom, kao i ambulantom medicine rada i sporta i obiteljskih liječnika.

**Ključne riječi:** šaka, snaga stiska, elektrodinamometrija, reumatske bolesti

Specijalna bolnica za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Stubičke Toplice  
Park Matije Gupca 1 ♦ 49244 Stubičke Toplice

## PRIKAZ ULTRAZVUČNIH NALAZA I UČINKOVITOSTI FIZIKALNE TERAPIJE U BOLESNIKA S UGANUĆEM GLEŽNJA

### REVIEW OF ULTRASOUND FINDINGS AND THE EFFICACY OF PHYSICAL THERAPY IN PATIENTS WITH SPRAINED ANKLE

Sonja Muraja ♦ Branko Markulinčić

Cilj ovog ispitivanja bio je prikazati ultrazvučne nalaze i učinkovitost fizikalne terapije u bolesnika liječenih zbog uganuća gležnja

U studiju je uključeno 50 ispitanika (22 muškarca i 28 žena) prosječne dobi 35 godina koji su liječeni zbog distorzije gležnja. Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 15 dana. Prije početka fizikalne terapije svim ispitanicima učinjen je ultrazvučni pregled gležnja aparatom Shimatzu 2200 i linearnom ultrazvučnom sondom frekvencije 8,5-10 MHz. Svi bolesnici provodili su kineziterapiju uz pret hodnu kriomasazu gležnja te 30 minutnu niskofrekventnu eletromagnetoterapiju. Parametri praćenja bili su opseg pokreta u gornjem i donjem nožnom zglobu, otekline te funkcionalni indeks FAOS. Sva mjerenja učinjena su prije početka i nakon završene fizikalne terapije.

Najčešći ultrazvučni nalaz prisutan u 26 ispitanika bio je tendinitis peronealnih tetiva, kod 13 bolesnika prikazan je tendinitis m. tibialis posteriora i m. flexor

digitorum longusa, a u 3 bolesnika postojala je ganglion cista stražnjeg zglobnog recessusa. Kod 3 ispitanika postojao je tendinitis m. extensor digitorum, a u 5 bolesnika postojale su tetivne rupture (1 parcijalna ruptura m. peroneus brevis, 1 parcijalna i 1 kompletna ruptura Ahilove tetive). Kod 45 bolesnika postojala je otekline zgloba, no u samo 6 je postojao zglobni izljev, dok su ostali imali otekline periartikularnih struktura. Statistička analiza provedena je t-testom, a svi promatrani klinički parametri pokazali su značajno poboljšanje uz razinu značajnosti  $p=0,001$ .

Fizikalna terapija je učinkovita u liječenju uganuća gležnja. Najčešće su pri uganuću gležnja ozlijeđene peronealne tetive, a zglobni izljev je rijetko prisutan. Postojanje tetivnih ruptura i prisutnost zglobnog izljeva znatno utječu na dužinu trajanja liječenja.

**Ključne riječi:** uganuće gležnja, muskuloskeletni ultrazvuk, fizikalna terapija



<sup>1</sup>Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet  
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Poliklinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Matice hrvatske bb ♦ 10410 Velika Gorica

<sup>3</sup>Zavod za dentalnu antropologiju ♦ Stomatološki fakultet  
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>5</sup>Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"  
Mihanovićeva 3 ♦ 10000 Zagreb

<sup>6</sup>Opća bolnica Zabok ♦ Bračak 8 ♦ 49210 Zabok

<sup>7</sup>Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar ♦ Rockefellerova 4 ♦ 10000 Zagreb

## FIZIKALNO LIJEČENJE I KORIŠTENJE KETOPROFEN GELA ZA POREMEĆAJ TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA POTVRĐENOG MAGNETSKOM REZONANCIJOM

### PHYSICAL TREATMENT AND KETOPROFEN GEL USE FOR TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDER CONFIRMED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Tomislav Badel<sup>1</sup> ♦ Ladislav Krapac<sup>2</sup> ♦ Ivana Savić Pavičin<sup>3</sup>  
Dijana Zadravec<sup>4</sup> ♦ Davorka Rosić<sup>5</sup> ♦ Sandra Kocijan Lovko<sup>6</sup> ♦ Josipa Kern<sup>7</sup>

Uspjeh fizikalne terapije uz topikalnu primjenu preparata Fastum gel predmet je istraživanja bolesnika s poremećajem temporomandibularnog zgloba (TMZ-a) tijekom 6-mjesečnog i 12-mjesečnog praćenja.

Za istraživanje su odabrani bolesnici s kliničkim znacima i simptomima poremećaja TMZ-a, što je uključilo bolnost zgloba, smanjeno otvaranje usta i patološke šumove (škljocanje, krepitcija). Definitivna dijagnoza iz skupine poremećaja TMZ-a potvrđena je snimanjem svih bolesnika magnetskom rezonancijom. Skupina od 47 bolesnika (skupina FTH) prosječne dobi 38 godina (89,4% ženskog spola) išla je na fizikalnu terapiju, koja je upotpunjena kinezioterapijom za orofacijalni sustav po Schulteu i koji su topikalno na područje bolnog TMZ-a nanosili Fastum gel, ketoprofenski gel iz skupine nesteroidnih antireumatika. Uz fizikalnu terapiju, bolesnici su bili educirani da doma, uz primjenu ketoprofenskog gela, samostalno vježbaju po Schulteu uz podsjetnik iz besplatnog priručnika za bolesnike gdje je opisan protokol tih vježbi. Kontrolnu skupinu (skupina UDL) činilo je 44 bolesnika (prosječna dob 35,3 godine, 72,7% ženskoga spola) koji su liječeni michiganskom udlagom, tj. intraoralnom akrilatnom pločom. Nakon inicijalnog pregleda (T0), bolesnici su iz obje skupine pozivani na 6-mjesečnu (T1) i 12-mjesečnu (T2) kontrolu. Prikupljeni su slijedeći parametri: intenzitet boli na vizualno-analognj skali (VAS; 0 bez bolova, 10

najjača bol), mjereno je otvaranje usta na središnjim incizivima pomoću pomične mjerke (u mm), a uspjeh terapije određen je stanjem pri ponovnom pregledu (bez tegoba, neugoda u zglobo, boli manje nego na početku, boli bez poboljšanja). Psihološki čimbenik (anksioznost) utvrđen je upitnikom STAI, pri čemu STAI 1 mjeri trenutnu anksioznost, a STAI 2 anksioznost kao relativno stabilnu generalnu karakteristiku osobe).

Prethodno trajanje boli u TMJ za bolesnike skupinu FTH bilo je 11,9±15,9, a za bolesnike skupinu UDL 10,2±11,4 mjeseci. Bol na VAS skali bila je za skupinu FTH u periodu T0/T1/T2 6,4/1,7/0,7, dok je aktivno otvaranje usta iznosilo: 40,4/45,3/45,7 mm. Za skupinu UDL bol je bila na VAS 6,2/2,4/1,7, a aktivno otvaranje usta 44,7/45,9/47,1 mm. Analizom varijance pokazalo se je da za smanjivanje intenziteta boli na VAS u periodu T0/T1/T2 nema razlike ( $p=0,080$ ) između dviju terapijskih metoda, međutim za pojedina mjerenja VAS ( $p<0,001$ ), kao i za VAS unutar pojedine skupine ( $p=0,034$ ) postojala je statistički značajna razlika. Za mjerenje otvaranja usta nije bilo razlike ( $p=0,121$ ) između dviju terapijskih metoda, međutim za pojedina mjerenja ( $p<0,001$ ), kao i za mjerenje otvaranja usta unutar pojedine skupine ( $p=0,008$ ) postojala je statistički značajna razlika. U obje skupine bolesnika zabilježena je povišena razina anksioznosti na STAI 1 (39,02 za skupinu FTH i 38,58 za skupinu UDL) i STAI 2 (40,98 za skupinu FTH i 40,74 za

skupinu UDL). U usporedbi mjerenja trenutačne anksioznosti na STAI 1 tijekom T0, T1 i T2 perioda, analizom varijance nije se pokazala statistički značajna razlika niti unutar skupina niti među skupinama. Ipak, najniže vrijednosti STAI 1 zabilježene su pri T2 pregledu bolesnika (36,62 za FTH i 37,28 za UDL skupinu bolesnika). Za obje skupine pokazala se je i značajna korelacija ( $p < 0,05$ ) intenziteta boli u periodu T1 i anksioznosti na STAI 1. Za bolesnike skupine FTH usporedbom T1 i T2 pregleda utvrđeno je da su 42,55% imali nepromijenjeno stanje, poboljšanje stanja 46,8% i pogoršanje 10,6% bolesnika. Na pregledu T2 55,3% bolesnika bilo je bez bolova, 19,1% imalo je diskomfort u TMJ, 21,3% manju bol nego prije, a 4,3% bilo bez poboljšanja. U skupini UDL bez bolova bilo je 25% bolesnika, 68,2% s

poboljšanjem, a 6,8% imalo je pogoršanje tijekom. Na pregledu T2 bez bolova bilo je 45,5% bolesnika, 15,9% imalo je diskomfort u TMJ, 29,6% manju bol nego prije, dok je 9,1% bilo bez poboljšanja.

Najveće su promjene bile za svaku terapijsku metodu gledano za bol na VAS i aktivno otvaranje usta između T0 i T1 perioda. U skupini UDL u 74,4% bolesnika postignuto je stanje bezbolnih zglobova, dok je isto postignuto u 61,4% bolesnika iz skupine UDL. Iako nema zlatnog standarda u izboru vrste terapije poremećaja TMZ-a, ovo istraživanje pokazalo je bolje rezultate u liječenju artralgijske TMZ-a pomoću fizioterapije i kinezio-terapije po Schulteu u kombinaciji s Fastum gelom.

**Ključne riječi:** temporomandibularni zglob, magnetska rezonancija, fizioterapija

<sup>1</sup>Zdravstvena stanica Jarun ♦ DZ Zagreb - Zapad ♦ Hrvoja Macanovića 2a ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

## ODNOS PREPORUČENIH PREMA PROPISANIM LIJEKOVIMA PROTIV OSTEOPOROZE

### THE RATIO OF RECOMMENDED AND PRESCRIBED OSTEOPOROSIS MEDICATIONS

Vesna Potočki Rukavina<sup>1</sup> ♦ Davorin Šakić<sup>2</sup> ♦ Vjekoslava Amerl Šakić<sup>1</sup>

Osnovno medikamentozno liječenje osteoporoze (OP) uključuje dostatan unos elementarnog kalcija i vitamina D3. U ciljanoj terapiji su danas zastupljeni razni lijekovi, a najčešće se još preporučuju dušični bisfosfonati. Odnos od specijalista fizijatra preporučenih lijekova protiv osteoporoze prema propisanim od strane izabranih doktora primarne zdravstvene zaštite je zanimljiv iz više razloga. S jedne strane Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje sa svojim striktnim propisima, koji daju mogućnost da umjesto preporučenog lijeka izabrani doktor primarne zdravstvene zaštite može propisati i drugi lijek istog razreda učinkovitosti u odgovarajuće jakim dozama, a s druge strane tu je odredba o propisivanju lijekova za osteoporozu iz Liste lijekova istog zavoda koja za ciljano liječenje nalaže indikacije (DXA T vrijednost manja od -2,5) sa učešćem osiguranika do 50% po preporuci specijalista internista, fizijatra, ortopeda i ginekologa, a bez učešća osiguranika nakon osteoporotične frakture. S treće strane su smjer-

nice Društva za osteoporozu, koje preporučuju primjenu istih lijekova i kod osteopenije (DXA T vrijednost od -1 do -2,5 SD).

Cilj ovog rada je ustanoviti koliko je od strane fizijatra tijekom 2011. godine preporučenih medikamenta za osnovno i ciljano liječenje OP bilo i propisano bolesnicima s osteopenijom, osteoporozom (T vrijednost manja od -2,5) i teškom osteoporozom (prijelom kosti nakon minimalne traume).

Iz rezultata je vidljivo da se osnovni i ciljani lijek propisuje kod teške osteoporoze gotovo jednako kako je i preporučeno, a razlike su do 9%.

Kod osteoporoze je taj odnos smanjen kod osnovnog liječenja na 83,65%, a kod ciljanog na 89,58%.

Najveće su razlike kod osteopenije gdje se kod osnovnog liječenja propiše 61,54%, a kod ciljanog samo 58,33% od preporučenih lijekova.

**Ključne riječi:** lijekovi protiv osteoporoze, osteopenija, teška osteoporoza

Tablica 1. Broj preporučenih, te broj propisanih i postotak od preporučenih 196 osnovna lijeka

	Osteopenija	Osteoporoza	Teška osteoporoza
Preporučeni	39	104	23
Propisani	24 61,54%	87 83,65%	21 91,30%

Tablica 2. Broj preporučenih, te broj propisanih i postotak od preporučenih 78 ciljana lijeka

	Osteopenija	Osteoporoza	Teška osteoporoza
Preporučeni	12	48	18
Propisani	7 58,33%	43 89,58%	17 94,44%

<sup>1</sup>Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Opća bolnica Virovitica ♦ Gajeva 21 ♦ 33000 Virovitica

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Odsjek za dijalizu ♦ Odjel za unutarnje i plućne bolesti

Opća bolnica Virovitica ♦ Gajeva 21 ♦ 33000 Virovitica

## DENZITOMETRIJSKI NALAZI BOLESNIKA NA KRONIČNOJ DIJALIZI U OPĆOJ BOLNICI VIROVITICA

### DENSITOMETRY IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODYALYSIS IN GENERAL HOSPITAL VIROVITICA

Ivica Fotez<sup>1</sup> ♦ Marijana Živko<sup>2</sup> ♦ Božica Žitković<sup>1</sup> ♦ Marija Felendeš<sup>3</sup>

U Općoj bolnici Virovitica hemodijaliza se provodi od rujna 1985. godine. Do 2012. godine na hemodijalizi je do sada liječeno 557 bolesnika.

U travnju 2012. godine učinili smo denzitometriju (DXA) u 52 bolesnika koji su na kroničnoj dijalizi. Cilj je dokazati da zbog poremećaja koštanog metabolizma u navedenoj skupini bolesnika ima više bolesnika sa smanjenom mineralnom gustoćom, te da je veći broj bolesnika s osteoporozom ako su više godina na dijalizi.

U 52 bolesnika (27 muškaraca, 25 žena) na kroničnoj hemodijalizi izmjerena je koštana masa DXA.

Od svih ispitanika oba spola, 21 bolesnik (40,4%) je imao uredan nalaz, osteopeniju je imalo šesnaest bolesnika odnosno (30,8%) dok je osteoporozu imalo petnaest bolesnika (28,8%) - jedanaest žena i četiri muškarca. Od dvadesetdvije žene u menopauzi devet žena (40,9%) imalo je osteoporozu, šest osteopeniju (27,3%) i sedam uredan nalaz (31,8%). Nalazi DXA pokazuju da je dvadesetijedan bolesnik imao T-score do 1,1 SD (40,4%), između 1,1 i 2,4 SD šesnaest bolesnika (30,8%), između 2,5 i 3,0 SD sedmero bolesnika (13,5%), između 3,1 i 3,5 SD četvero bolesnika (7,7%), između 3,6 i 4,0 SD troje bolesnika (5,8%), i između 4,1 i 4,5 SD jedan bolesnik (1,9%).

Prema mjestu mjerenja T-score u području podlaktice: >4,5 SD u petero bolesnika u odnosu na kra-

lježnicu i kuk gdje nema niti jednog bolesnika, 4,1-4,5 u četiri bolesnika u kralježnici i kuku po jedan, 3,6-4,0 na podlaktici u tri bolesnika kao i na kralježnici a na kuku jedan. U jedanaest bolesnika nije urađena DXA na podlaktici. 40 od 52 bolesnika bili su na hemodijalizi do pet godina (76,9%), četiri bolesnika od 6 do 9 godina (7,7%), šestero od 10 do 14 godina (11,5%) i dvoje bolesnika više od 15 godina (3,8%).

Procjenjuje se da 15% "bijelog" stanovništva starijeg od 50 godina i čak 70% starijeg od 80 godina ima osteoporozu. 30% "bijelih" žena u postmenopauzi ima osteoporozu, a 54% osteopeniju.

Našom analizom smo dokazali da je osteoporozu češća u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi nego u ostaloj populaciji, kao i da je veći udio bolesnika u menopauzi s osteoporozom u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi nego u uvjetno rečeno zdravih žena u postmenopauzi.

Zahvaljujući transplantacijskoj medicini, na dijalizi se provodi sve manje godina. Nažalost, smrtnost je relativno velika zbog komplikacija same bolesti stoga je relativno manji broj onih bolesnika koji na dijalizi provode 15 i više godina.

**Ključne riječi:** kronična dijaliza, denzitometrija, osteoporozu



<sup>1</sup>Universiteti i Prishtinës ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Prishtina ♦ Kosovo

<sup>2</sup>Universiteti i Tiranës ♦ Kutia Postare Nr. 183 ♦ 1000 Tirana ♦ Albanija

## MINERALNA GUSTOĆA KOSTIJU I NISKA RAZINA ESTROGENA U MENOPAUZALNIH I POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

### BONE MINERAL DENSITY AND LOW ESTROGEN LEVELS IN MENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL FEMALES

Ganimete Minci-Bejtullahu<sup>1</sup> ♦ Sylejman Rexhepi<sup>1</sup> ♦ Violete Lokaj-Berisha<sup>1</sup> ♦ Besa Gacaferri-Lumezi<sup>1</sup>  
Vjollca Sahatçiu-Meka<sup>1</sup> ♦ Mjellma Rexhepi<sup>1</sup> ♦ Blerta Rexhepi<sup>1</sup> ♦ Argjend Tafaj<sup>2</sup>

Koštana mineralna gustoća (BMD) je test koji se odnosi na denzitometriju kostiju. BMD odnosi se na prisutnost ili odutnost koštane mase (osteopenija, osteoporoz) u menopauzi i postmenopauzi žene (1, 2). Estrogeni imaju ključnu ulogu u ženskom tijelu. Starenjem kod žena se proizvodi manje estrogena. To ima utjecaja na smanjenje BMD (3,4).

Cilj rada je saznati odnos između BMD i niske razine estrogena tijekom menopauze i postmenopauze u žena.

Od ukupnog broja od 80 volontera, 39 žena su pripadale periodu postmenopauze, 22 u periodu menopauze i 19 žena periodu premenopauze, kao kontrolne skupine. Kod svih ispitanih žena određen je BMD (gcm<sup>2</sup>) mjeren s dual-energy x ray absorptiometry tipa Stratos 800 u Privatnoj Klinici "Reuma" u Prištini. Razina estradiola (pmmol/l), FSH (IU/l) i LH (IU/l) utvrđenjem antitijela (RIA) metodom je mjeren u Medicinskom Fakultetu u Prištini (5,6). Vremenski okvir istraživanja je bio studeni 2010-studeni 2011.

Srednja dob premenopauzalnih žena je 43,47 godina, 51,59 menopauzalnih žena i u postmenopauzalnih ženai 62,52. Prema našim rezultatima: Prosječna vrijednost BMD/ T-score (L) je bio u premenopauzalnih 0,14, u menopauzalnih -1,2, i u menopauzalnih žena -1,72. Minimalne vrijednosti BMD T-score (L) u premenopauzalnih -2,3, dok je maksimalna vrijednost je 1,7. Minimalna vrijednost BMD/ T-score (L) u skupini menopauzalnih žena je -1,3, a najveća vrijednost je 0,7. U postmenopauzalnih žena minimalna vrijednost T-Score (L) -3,6, dok je maksimalna vrijednost je 2,4. Nakon usporedbe srednjih vrijednosti T-score (L) između ispitivanih pre-

menopauzalnih i menopauzi žena, razlika je bila značajna (p <0,01). Također smo dobili značajnu razliku (p <0,01) nakon usporedbe T-Score (L) vrijednosti između ispitivanih premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena. Nalazi iz analize podataka u korelaciji su s podacima iz literature (7). Na temelju rezultata koje smo prikupili od naših ispitanih osoba, osteopenija se najčešće otkrije u menopauzalnih žena (u 10 ili 45,5%), te u postmenopauzalnih žena u 22 ili 56,5%, u odnosu na kontrolnu skupinu (5,3%). Prema rezultatima koje smo dobili, prosječna razina estrogena u premenopauzalnih žena je bila: 516,42 pmmol/l, u menopauzalnih žena: 295,05 pmmol/l, a u žena u postmenopauzi: 204,23 pmmol/l. Razlika između dobivenih vrijednosti estrogena u premenopauzalnih i menopausalnih žena (s vjerojatnosti do 95%) je značajna (p <0,05), dok razlike s vjerojatnošću do 99% razina estradiola u premenopauzalnih i post menopauzalnih žena je značajna (p <0,01). Razlika u vrijednosti LH dobijena nakon usporedbe između premenopauzalnih i menopauzalnih žena je značajna (p <0,01). Nakon usporedbe vrijednosti FSH u postmenopauzalnih i premenopauzalnih žena zaključili smo značajnu razliku (p <0,01).

U našem istraživanju, upoređujući premenopauzalne, menopauzalne i postmenopauzalne žene otkrili smo veću prisutnost osteopenije i osteoporoze u premenopauzalnih žena. Kontinuirani nedostatak estrogena i utice na kontinuirani gubitak koštane mase u starijih žena. Stoga prevencija, rano dijagnosticiranje i liječenje osteoporoze je od velike važnosti.

**Ključne riječi:** mineralna gustoća kosti, razina estrogena, žene u menopauzi i postmenopauzi

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## TJELESNA SPOSOBNOST I POVEZANOST SA STATUSOM VITAMINA D U HRVATSKIH ŽENA U POSTMENOPAUI

### PHYSICAL PERFORMANCE AND CORRELATION WITH VITAMIN D STATUS IN CROATIAN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Nadica Laktašić Žerjavić ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Božidar Ćurković ♦ Mirko Koršić  
Željka Crnčević-Orlić ♦ Zdenko Kovač ♦ Porin Perić ♦ Iva Žagar ♦ Kristina Kovač Durmiš

Tjelesna sposobnost definirana je kao sposobnost izvođenja različitih standardiziranih zadataka koji ukazuju na mišićnu snagu i brzinu te na ravnotežu i ima prediktivnu vrijednost za brojne važne sa zdravljem povezane događaje u različitim populacijama. Povezana je s mortalitetom i morbiditetom, trenutnom razinom onesposobljenosti i kvalitetom života ali i s predviđanjem razine onesposobljenosti i kvalitete života u budućnosti. Treba razlikovati spomenutu tjelesnu sposobnost od opće tjelesne aktivnosti (eng. *physical activity*) koja se odnosi na razinu ili intenzitet tjelesne aktivnosti tijekom dana, a može se izraziti potrošnjom energije, prevladavajućom aktivnosti tijekom dana, brojem sati provedenih u određenoj aktivnosti tijekom dana i slično. U kliničkim istraživanjima potvrđeni su snaga stiska šake, brzina hoda, vrijeme potrebno za ustajanje sa stolca i testovi balansa kao pouzdani i osjetljivi pokazatelji za procjenu tjelesne sposobnosti. Oni se u procjeni tjelesne sposobnosti koriste pojedinačno ili su uklopljeni u složene testove/indekse kao što je kratki test tjelesne sposobnosti tj. SPPB (eng. *short physical performance battery - SPPB*). Zadnjih nekoliko godina tjelesna sposobnost povezuje se sa statusom vitamina D u tijelu, a povezanost se objašnjava učinkom vitamina D na mišićno tkivo.

Cilj istraživanja bio je utvrditi razinu tjelesne sposobnosti u hrvatskih žena u postmenopauzi i njezinu povezanost s koncentracijom vitamina D.

Istraživanjem su obuhvaćene ukupno 194 ispitanice u postmenopauzi dobi 50 i više godina. Svim ispitanicama izmjerena je tjelesna sposobnost i određena serumska koncentracija 25-hidroksivitamina D (25(OH)D). Razina tjelesne sposobnosti procijenjena je pomoću kratkog testa - SPPB koji uključuje procjenu uobičajene brzine hoda, vremena potrebnog za ustajanje sa stolca 5 puta za redom bez pomoći ruku i ravnoteže pomoću tandemskog testa. Dodatno je izmjerena najveća brzina hoda i snaga stiska dominantne šake hidrauličkim dinamometrom.

Prosječna dob ispitanica iznosila je 60,6 godina, prosječno trajanje menopauze iznosilo je 11,4 godine, a prosječan indeks tjelesne mase iznosio je 29,0 kg/m<sup>2</sup>. Prosječna koncentracija vitamina D iznosila je 49,1 nmol/l ( $\pm 17,1$  SD). Prevalencija insuficijencije, deficita i teškog deficita vitamina D iznosila je kako slijedi 90,7%, 59,3% i 14,4% (granične vrijednosti 25(OH)D <75, <50, <30 nmol/l). Koncentracija vitamina D značajno se smanjivala s porastom dobi ispitanica ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,001$ ). Prevalencija teškog deficita vitamina D (<30 nmol/l) u ispitanica dobi 70 i više godina iznosila je čak 36,7%. Prosječna tjelesna sposobnost ispitanica bila je osrednja (SPPB 7,77 $\pm$ 2,37). U 28,3% ispitanica izmjerena je loša (SPPB 0-6), u 28,9% osrednja (SPPB 7-9) i u 42,8% dobra (SPPB 10-12) tjelesna sposobnost. Najbolje su ispitanice izvele standardizirani test za procjenu uobičajene brzine hoda (79,9% dobro do izvrsno), nešto lošije test za procjenu ravnoteže (59,3% dobro do izvrsno), a najlošije test za procjenu snage mišića nogu (35% dobro do izvrsno). Tjelesna sposobnost smanjivala se s dobi ispitanica ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,001$ ) i bila je pozitivno povezana s koncentracijom vitamina D ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ). Od pojedinačnih testova tjelesne sposobnosti najznačajniju povezanost s koncentracijom vitamina D pokazao je test najveće brzine hoda ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ) i snaga stiska dominantne šake ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ). Tjelesna sposobnost bila je veća što je bila veća tjelesna aktivnost, odnosno manji broj sati proveden sedentarno u toku dana (korelacija SPPB-a i tjelesne aktivnosti:  $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je prosječna razina tjelesne sposobnosti u hrvatskih žena u postmenopauzi osrednja, odnosno da se u gotovo jedne trećine žena u postmenopauzi može očekivati loša tjelesna sposobnost. Kako se loša tjelesna sposobnost u istraživanjima povezuje s povećanim rizikom od smrti, lošijom kvalitetom života i povećanim rizikom od nesposobnosti i institucionalizacije važno je unaprijediti razi-

nu tjelesne sposobnosti u hrvatskih žena u postmenopauzi. Obzirom na ovim istraživanjem utvrđenu pozitivnu povezanost dobrog statusa vitamina D i tjelesne sposobnosti može se očekivati da će se provođenjem javnozdravstvenih mjera za unaprjeđenje statusa vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi poboljšati i tjelesna sposobnost. Rezultati ovog istraživanja pokazali su pozitivnu povezanost tjelesne sposobnosti i tjelesne aktiv-

nosti. Stoga može se pretpostaviti da se razina tjelesne sposobnosti u žena u postmenopauzi može povećati i poticanjem svih oblika tjelesne aktivnosti uključujući i hodanje, a posebice provođenjem ciljanih programa za unaprjeđenje ravnoteže i snage mišića nogu.

**Cljučne riječi:** Kalcidiol, 25-hidroksi vitamin D3, hod, mišićna snaga, muskuloskeletna ravnoteža, posturalni balans

Dječja bolnica Srebrnjak ♦ Srebrnjak 100 ♦ 10000 Zagreb

## BIOLOŠKA TERAPIJA U DJECE S JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM BIOLOGICAL THERAPY IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Lana Tambić Bukovac ♦ Mandica Vidović ♦ Marija Perica ♦ Lovro Lamot ♦ Miroslav Harjaček

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatska bolest u djece i jedan od glavnih uzroka kratkotrajnog ili dugotrajnog invaliditeta te smanjenja kvalitete života u djetinjstvu. Bez pravovremenog i adekvatnog liječenja u djece s JIA javljaju se trajne promjene na zglobovima. Izbor terapije ovisi o tipu JIA, stupnju aktivnosti bolesti, prognostičkim čimbenicima te dokazanoj učinkovitosti i mogućim nuspojavama pojedinih lijekova. Cilj suvremenog liječenja JIA je postizanje potpune remisije bolesti, a ne samo ublažavanje simptoma i privremeno smirivanje upalnog procesa. Nove spoznaje o patogenezi ovih bolesti dovele su do implementacije bioloških lijekova, što je rezultiralo značajnim napretkom u liječenju bolesnika s rezistentnim oblicima JIA, u kojih standardna terapija nije dala zadovoljavajuće rezultate. Brojne studije pokazale su učinkovitost TNF inhibitora i kostimulacijske blokade u liječenju poliartrikularnog ti-

pa JIA, dok je blokada IL-1 i IL-6 učinkovita osobito za sistemski oblik JIA. TNF inhibitori - infliximab i adalimumab djelotvorni su u liječenju entezitisa pridruženog artritisa, jer blokiraju TNF-alfa i na sluznici crijeva, koja je kod ovih artritisa često zahvaćena upalom. Također se pokazalo da TNF-alfa blokator - etanercept nije učinkovit u liječenju bolesnika s kroničnim uveitisom, pa se u tim slučajevima preferira davanje adalimumaba.

Različiti podtipovi JIA imaju i različitu biološku patogenezu, odnosno različiti citokinski profili odgovorni su za razvoj određenog tipa ovih bolesti, pa će i pristup biološkoj terapiji biti različit. Kako bi se izbjegle pogreške i nepotrebno odgađanje uvođenja bioloških, potrebne su nacionalne smjernice za primjenu ove terapije kod pojedinih podtipova JIA.

**Cljučne riječi:** juvenilni idiopatski artritis, biološki lijekovi



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

## POLIMIOZITIS I DERMATOMIOZITIS

Branimir Anić

Polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) su upalne bolesti poprečnoprugastih mišića. Etiologija bolesti nije razjašnjena, a pretpostavlja se da je ključna uloga autoimunih procesa u nastanku i razvoju bolesti. Žene obolijevaju češće od muškaraca. PM/DM se mogu pojaviti izolirano (primarni miozitis) ili u sklopu drugih sustavnih autoimunih bolesti (sekundarni miozitis) ili uz maligne bolesti (paraneoplastički miozitis).

PM/DM su klinički obilježeni bolnošću i slabošću mišića - u tipičnom su obliku zahvaćeni proksimalni mišići udova (mišići ramenog i zdjeličnog obruča). Rjeđe su zahvaćeni drugi poprečnoprugasti mišići - primjerice respiratorni, faringealni, laringealni i ezofagealni. Ako je upalom uz mišiće, zahvaćena i koža, riječ je o dermatomiozitisu. Za DM su karakteristične kožne promjene - heliotropni osip na licu i oko očiju, u području dekoltea, Gottronove papule na šakama, ekcematoidni osip i nekroza u korišću noktiju.

U akutnoj fazi bolesti PM/DM su obilježeni bolovima, a u kroničnoj fazi atrofijom i smanjenom kontraktilnošću mišića. PM/DM može početi akutno, kada se klinička slika razvija tijekom nekoliko dana, najčešće uz rabdmiolizu, ili pak kroničan kada se tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci razvija mišićna slabost. Uz mišićne simptome uočavaju se vrućica, gubitak težine, opća slabost i umor. U PM/DM mogu, osim mišića i kože, biti zahvaćeni drugi organi. Najčešće su zahvaćena pluća - može se razviti slabost respiratorne muskulature, intersticijska fibroza pluća ili aspiracijska pneumonija. Promjene na srcu očituju se kao smetnje provođenja. Zahvaćenost probavnog sustava obilježava disfagija, regurgitacija i refluksni ezofagitis. Česte su cirkulacijske smetnje koje se očituju kao Raynaudov fenomen i povremeno manje nekroze u ležištu noktiju.

U serumu bolesnika mogu se dokazati različiti poremećaji - akutni upalni reaktanti, poliklonska hiper-gamaglobulinemija, neka autoantitijela tipična za druge bolesti (RF i ANF u 20 % bolesnika), no za miozitis uz specifična protutijela anti Jo-1, anti-PM-Scl.

Dijagnostički postupak uključuje klinički pregled te laboratorijsku obradu. Nespecifične su laboratorijske pretrage (SE, KKS, CRP...), a specifične po-

višena kreatin kinaza (CK) koja je povišena u >90 % bolesnika te enzimi laktat-dehidrogenaza i transaminaze mišićnog porijekla. Protutijela anti-Jo-1 nalaze se u 30 % bolesnika - obično u onih koji imaju zahvaćena pluća. Protutijela PM-Scl i anti-Mi-2 prisutna su u manjeg broja bolesnika s miozitisom i sklerodermi-jom. Elektromiografijom (EMG) se pokazuju tipične promjene koje koreliraju s porastom serumskih mišić-nih enzima i mišićnom snagom. Biopsijom mišića se definitivno potvrđuje dijagnoza PM i DM. Patohisto-loški se nalaz razlikuje u bolesnika s polimiozitisom i dermatomiozitisom. Zbog segmentalne naravi procesa može se dogoditi da nalaz bude uredan u evidentno bolesne osobe, pa se mjesto uzimanja uzorka mora pažljivo odabrati.

U dijagnostičkoj obradi bolesnika s PM/DM treba pomisliti na mogućnost maligne bolesti u podlozi tegoba - na to treba osobito paziti u bolesnika starijih od 40 godina. Incidencija maligne bolesti je u bolesnika s PM/DM veća od očekivane za određenu životnu dob. Diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir dolaze bolesti koje nisu mišićnog podrijetla, a uzrokuju mišićnu slabost - od hipotenzije i hipoglikemije, preko anemije do endokrinopatije te maligne i upalne sistavne autoimune bolesti. U diferencijalnoj dijagnozi PM/DM treba isključiti brojne neurološke bolesti i toksične/jatrogene miopatije. Infekcije u podlozi miozitisa češće su u mlađih bolesnika. Moguće su parazitoze (poput trihineloze, toksoplazmoze, cisticerkoza), viroze (poput influence, mononukleoze, riketioze) i bakterijske infekcije (poput salmoneloze, stafilokokoze, streptokokoze, lepre, Cl. perfringens).

Liječenje počinje mirovanjem. Glukokortikoidi su terapija izbora a ako je glukokortikoidna terapija nedjelotvorna u terapiju se uvode drugi imunosupresivni lijekovi (metotreksat, ciklofosfamid i azatioprin). Ponekad se primjenjuju i intravenski imunoglobulini. Terapija je dugotrajna - učinak se vidi za nekoliko tjedana. Nakon normalizacije mišićnih enzima smanjuje se doza lijekova na dozu održavanja. Oporavak je spor, a normalizacija vrijednosti CK nije sukladna s oporavkom mišićne snage. Zahvaćanje kože u sklopu DM može se liječiti topičkom primjenom glukokortikoida. Aktivnija fizikalna terapija počinje nakon nor-

malizacije serumskih mišićnih enzima. Dugotrajna vezanost uz krevet zbog slabosti nameće potrebu za po-

sebno pažljivom njegom ovih bolesnika.

**Cljučne riječi:** polimiozitis, dermatomiozitis

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

## ZDRAVSTVENA NJEGA BOLESNIKA OBOLJELIH OD DERMATOMIOZITISA

Vesna Barbarić ♦ Ivana Papić

Dermatomiozitis je upalna bolest karakterizirana sistemskim oštećenjem mišića i vezivnog tkiva. Zbog slabosti u mišićima bolesnicima je smanjena mogućnost brinuti se za sebe. Treba im pomoć pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti, od obavljanja osobne higijene, oblačenja, hranjenja. Također, kod ovakvih bolesnika povećan je rizik za pad pa sestra mora pratiti bolesnikovu mišićnu snagu i sposobnost obavljanja dnevnih aktivnosti. Sestra treba prilagoditi prehranu stanju bolesnika, otežano je održavanje uspravnog položaja glave i gutanje. Potrebno je svakodnevno vršiti toaleta kož-

nih promjena. Važan zadatak medicinske sestre je edukacija bolesnika, bolesniku treba objasniti narav bolesti, potrebu za redovitim uzimanjem terapije i redovitim kontrolama te higijensko-dijetske mjere. Tijek bolesti pa tako i prognoza, različiti su. Ima oblika bolesti koji za nekoliko tjedana mogu dovesti do smrti, a u blažim oblicima bolest može trajati i više od 30 godina. Ukoliko je bolest udružena s nekom drugom bolešću, prognoza ovisi i o toj bolesti.

**Cljučne riječi:** dermatomiozitis, zdravstvena njega

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za pedijatriju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## ZDRAVSTVENA NJEGA BOLESNIKA S TEŠKIM OBLIKOM JUVENILNOG DERMATOMIOZITISA S VASKULOPATIJOM

Slavica Ohnjec ♦ Vlasta Bastaić

Juvenilni dermatomiozitis (JDM) je rijetka višesustavna autoimunosna upalna bolest nepoznate etiologije koja primarno zahvaća kožu (dermatitis) i mišiće (miozitis). Može zahvatiti i ostale organe, uključujući gastrointestinalni sustav, pluća i srce. JDM s vaskulopatijom je najteži i izuzetno rijedak oblik dermatomiozitisa, s lošom prognozom, učestalim relapsima, kroničnim tijekom i visokim rizikom za razvoj kalcinoze, ili u pojedinim slučajevima s vrlo brzim smrtnim ishodom.

Prikazujemo djevojčicu u dobi od 8 godina koja boluje od izrazito teškog oblika juvenilnog dermatomiozitisa s vaskulopatijom i očnim komplikacijama. Djevojčica je zaprimljena u naš Zavod s karakterističnim simptomima bolesti u vidu slabosti proksimalnih mišića, otežanog kretanja, umora, s lividnim osipom kapaka, Gottronovim papulama na šakama, nazalnim govorom, otežanim gutanjem te vaskulitičnim osipom po rukama i nogama. Po prijemu u Zavod učini se dijagnostička obrada i započne liječenje. Liječena je "puls" dozama

kortikosteroida uz metotreksat, na što se kratkotrajno poboljša, no ubrzo dolazi do rapidnog pogoršanja kliničke slike zbog čega je djevojčica postala gotovo nepokretna. Nadalje, liječena je intravenskim imunoglobulinima te citostaticima uz plazmaferezu. Zbog daljnjeg izrazitog pogoršanja kliničke slike uz poremećaj svijesti i prijetuću respiracijsku insuficijenciju te daljnjeg pogoršanja laboratorijskih nalaza (CK 27000), djevojčica je kratkotrajno premještena u jedinicu intenzivnog liječenja. Započeta je biološka terapija (anti-TNF-om - infliximab) uz intenzivnu njegu i fizikalnu terapiju. Djevojčica danas samostalno hoda, jede, provodi redovitu fizikalnu terapiju, uključujući plivanje u bazenu.

U ovom izuzetno teškom obliku juvenilnog dermatomiozitisa osim rane i vrlo intenzivne terapije od početka bolesti treba započeti s intenzivnom njegom, kako bi omogućili što bolju kvalitetu života bolesnika, a time i poboljšali ishod.

**Cljučne riječi:** juvenilni dermatomiozitis, zdravstvena njega

## ZADACI MEDICINSKE SESTRE U REUMATOLOGIJI

Brankica Rimac

Hrvatsko sestринство, na sebi svojstven način, danas pokušava doseći standarde obrazovanja EU sukladno Direktivi 2005/36/EU, što uključuje prečice prema profesiji medicinske sestre.

Hrvatski pokušaji specijalizacija za medicinske sestre u pojedinim područjima nakon srednje škole nisu nikako u suglasju sa zemljama EU. I danas samo nekoliko zemalja u EU ima 100% prvostupnice u sustavu zdravstva (Norveška, Španjolska), dok ostali imaju raznolikost sestričkog osoblja i njihovih razina obrazovanja (definiranog kroz kompetencije ICN 2010). U reumatologiji, kao i u drugim granama nužno je više razina obrazovanja medicinskih sestara.

Uloga i zadaci reumatološke sestre nastaju i razvijaju se iz potreba bolesnika i zajednice iz koje bolesnik dolazi. Raznolikosti razvoja reumatoloških bolesti i rad sestre u timu zahtijeva pokretanje multidisciplinarnog tima. Pružiti bolesnicima konkretne, ži-

votne preporuke i upute za svakodnevni život, ohrabrenje, poticanje, uključivanje u socijalne aktivnosti, uključivanje u zajednicu i slično dio je svakodnevnog rada sestara u reumatologiji. Važno je, postojanje specijalizirane sestre koja stručno koordinira i podupire bolesnika i u bolnici, i u zajednici. Bitno je naglasiti potrebu održavanja kontinuiteta zdravstvene njege i skrbi za bolesnika nakon odlaska kući. Nastavak brige i psihološka podrška važan su segment u životu svakog pojedinca.

Govoreći o medicinskoj sestri u reumatologiji, moramo istaknuti različitosti u odnosu prema bolesnicima, zato što bolesnike uvijek potičemo i učimo da sami učine sve što mogu uz našu podršku i pomoć, a ne da to činimo mi umjesto njih. Važno je steći uzajamno povjerenje, jer tada će i rezultati liječenja biti bolji.

**Ključne riječi:** medicinska sestra, reumatologija, bolesnik, podrška

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Božidarevićeva 11 ♦ 10000 Zagreb

## URIČNI ARTRITIS - GIHT

Nevenka Rihtarić<sup>1</sup> ♦ Iva Lončarić<sup>2</sup>

Urični artritis (giht) je jedan od nekoliko tipova artritisa kojem je poznat uzrok. Mokraćna kiselina je nusprodukt razgradnje purina ili otpadnih produkata tijela, koja se normalno razgrađuje u krvi i eliminira urinom. U slučaju povećane proizvodnje mokraćne kiseline ili nedovoljne eliminacije putem bubrega, njena koncentracija se povećava. To stanje zovemo hiperuricemijom. Ona nije bolest i može postojati bez simptoma. Ipak, ako se stvore kristali urata, može se stvoriti giht.

Današnji, ubrzani način života bez dovoljne brige o zdravoj prehrani, te manjak fizičke aktivnosti, uz dodatak stresa, dovodi do aktivacije patogenih mehanizama. Giht, kao posljedica poremećaja metabolizma, ugrožava ne samo lokomotorni već i druge sustave u tijelu. Nekada se smatrao "kaznom" za lagodni stil života, no danas i umjereni ljudi imaju genetičku sklonost ili preduvjete zbog mnoštva drugih razloga.

Prva manifestacija bolesti akutna je ataka vrlo bolnog artritisa najčešće MTP etaže nožnog palca. Izazvan je naglim prodorom kristala urata u zglobovu šupljinu gdje oni mehanički (oblik iglice) i kemijski podražuju sinoviju i izazovu akutni artritis. Simptomi često počinju naglo, jakim lokaliziranim boli, crvenilom, jakim osjetljivošću, toplinom, napetošću i oticanjem oko zgloba. Ovo može potrajati nekoliko dana, potom se spontano smiri. Atake se ponavljaju, bolest prelazi u kronični urični poliartritis, svaka nova ataka, više razara zglob i ostavlja trajne deformacije, smanjenu gibljivost i gubitak funkcionalne sposobnosti.

Tri su glavna cilja upravljanja tijeka bolesti medikamentima: ograničavanje akutnih napadaja, sprečavanje recidiva, te ispravak i sprečavanje daljnjih šteta nastalih hiperuricemijom. Fizioterapijska procjena neophodna je na putu prema kvalitetnom i ciljanom oporavku, po njoj se kreira program vježbi kojima može predhoditi lokalno

hlađenje. Kineziterapija u kombinaciji s pravilnom prehranom, najučinkovitiji su "lijek" i prevencija bolesti.

Edukacija je sastavni dio liječenja koji provodi tim - liječnik, fizioterapeut, medicinska sestra, radni terapeut i dijetetičar. Prognoza ovisi o samom bolesniku,

o vremenu otkrivanja bolesti te učinkovitosti i tijeku liječenja. Teža je prognoza ako se bolest javi prije tridesete godine, ako se simptomi zanemare, te ako se bolest ne liječi.

**Ključne riječi:** urični artritis, fizioterapija

Dislocirani odjel za studij fizioterapije u Pregradi  
Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru ♦ Županijska 50 ♦ 32000 Vukovar

## SPECIFIČNOST FIZIOTERAPIJSKOG PROCESA U OBOLJELIH OD URIČNOG ARTRITISA

Mateja Znika

Urični artritis je bolest koju karakterizira hiperuricemija, recidirajući napadaji akutnog artritisa, odlaganje mononatrijeva urata u zglob i u tkiva, te stvaranje uratnih kamenaca. Bolest se najčešće javlja između 45. i 54. godine života u muškaraca i između 55. i 64. godine u žena. Sinonimi su: giht; lat. *gutta*, eng. *gout*, franc. *goutte*, njem. *Gicht*, tal. *gota*, te hrvatski *ulozi*. Giht je opisao još Hipokrat u 5. stoljeću prije Krista.

Fizioterapijski proces kod oboljelih od uričnog artritisa obuhvaća subjektivni pregled, objektivni pregled, postupke mjerenje i testove, te primjenu fizioterapijskih procedura s ciljem smanjenja boli, povećanja zglobne mobilnosti, poboljšanja funkcionalnosti, prevencije deformacija, te edukacije bolesnika.

Fizikalna procedura izbora koja se primjenjuje u akutnoj fazi bolesti je krioterapija koja se može primje-

njaviti u tri oblika: kriokupke, krioblozi i kriomasaža, te se bolesniku savjetuje mirovanje. Kada se upala smiri trebamo održavati funkciju zgloba i spriječiti deformacije zgloba provođenjem fizioterapijskih vježbi koje ne smiju predstavljati dodatno opterećenje za donje ekstremitete. Cilj vježbi je povećanje samostalnosti, poboljšanje raspoloženja, postizanje i održavanje željene težine, te poboljšanje općeg stanja. Toplinske procedure i balneoterapiju treba izbjegavati jer provociraju akutni napad artritisa. Poseban naglasak kod liječenja oboljelih od uričnog artritisa je na edukaciji bolesnika o važnosti provođenja vježbi, korištenju pomagala, te o promjeni životnih navika kojima se uvelike može dovesti bolest pod kontrolu.

**Ključne riječi:** urični artritis, fizioterapijski proces, krioterapija

Odsjek za reumatologiju ♦ Jedinica djelatnosti interne medicine  
Opća bolnica "Dr. Tomislav Bardek" ♦ Trg Eugena Kumičića 15 ♦ 48000 Koprivnica

## KVALITETA ZDRAVSTVENE NJEGE / ALATI ZA PROCJENU SAMOSTALNOSTI U BOLESNIKA OBOLJELIH OD KRISTALINIČNIH ARTRITISA

Vesna Jedvaj

Kristalini artritis su skupina bolesti karakterizirana stvaranjem depozita kristala u zglobovima i tkivu oko zglobova. Stvaraju se nakupine kristala urične kiseline - giht, kalcij pirofosfat dihidrata - pseudogiht, CPPDD i kalcij hidroksiapatita - kalcifikacijski tendinitis, HADD.

Giht je poremećaj metabolizma aminokiseline purina ili smanjene mogućnosti bubrega da odstrani uričnu kiselinu iz tijela, što rezultira nakupljanjem depozita kristala u zglobnim šupljinama i oko njih, oštećivanjem i upalom istih. Nakupine kristala, kao zadebljanja, tofi, mogu biti i drugdje po tijelu a manifestirati se i kao nefrolitijaza.

Pseudogiht je taloženje kristala dovodi do poliartrikularnog artritisa, početak je s upalom jednog zgloba. Zahvaćeni su koljena, kukovi i zapešća a rijetko i kralježnica. Ponekad trauma zgloba s upalom dovodi do chondrocalcinoze.

HADD (eng. *hydroxyapatite deposit disease*) ili "vapnenački tendinitis" je nakupljanje kristala u bilo kojoj tetivi u tijelu, ali najčešće u ramenu. Rameni zglob je bolan, ukočen a bol je najjača na samom ramenu ili iznad ramena.

Pri prijemu bolesnika na odjel, sestra ga promatra i razgovara s njim u cilju sakupljanja podataka o tegobama koje ima. Evidentira ih kao sestrinsku anamnezu. Važno je napraviti procjenu vrste i jačine bola po ljestvici



za utvrđivanje boli, procijeniti pokretljivost zahvaćenih dijelova tijela i izvršiti kategorizaciju bolesnika. Prema dobivenim podacima pristupa se izradi plana zdravstvene njege tako da kvaliteta bude na najvećoj razini pazeći pritom na sigurnost bolesnika. Liječenje je dugotraj-

no, bolesti su kronične i često progresivne, plan zdravstvene njege se radi u smislu povećanja kvalitete života i zadovoljstva bolesnika.

**Ključne riječi:** kristalinični artritis, zdravstvena njega, procjena kvalitete

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

## SESTRINSKA PODRŠKA REUMATSKOM BOLESNIKU

Iva Perčin

U reumatskih bolesnika zbog kroničnog tijeka bolesti i pridružene nemoći u obavljanju dnevnih radnji često su prisutna depresivna raspoloženja. Depresija se javlja u više od 40% bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) te utječe na doživljaj bolesti. Više od 50% bolesnika ima promjene u društvenoj ulozi, učestali je su i rastave braka, u 75% dolazi do smanjenja slobodnih aktivnosti. Ovi bolesnici moraju se nositi s boli, zakačenosti, umorom i fizičkim ograničenjima. Način prihvatanja bolesti utječe na doživljaj boli, obiteljske i socijalne odnose, dok trajna bol utječe na psihološki i socijalni profil bolesnika. Psihološka zbivanja u sistemskom lupusu (SLE) su bitno složenija budući da mogu biti prisutne promjene u mozgu u sklopu vaskulitisa ili vaskulopatije uslijed koagulacijskog poremećaja radi antifosfolipidnog sindroma, a prisutan je i pridruženi učinak glukokortikoidne terapije. Prisutnost trajne boli je značajno manja ali je zato izraženiji osjećaj nemoći, ograničenja i neizvjesnosti. U bolesnika sa sklerodermijom bolest je najmanje istražena i terapijske mogućnosti su oskudne, te pored trajne boli i značajnih ograničenja prisutan je strah od ishoda.

Postoje dokazi da su psihološki poremećaji povezani s upalnim zbivanjima. Povezuju se s C-reaktivnim proteinom (CRP), nespecifičnim reaktantom upale sintetiziranom u jetri. Zanimljivo je da je masno tkivo

značajan izvor citokina i CRP-a. Poznat je učinak pušenja na citulinizaciju peptida, te je na taj način pušenje uključeno u razvoj RA, a očito se krug daje nastavlja uplivom na psihološke poremećaje. Depresija je prisutnija u žena u kojih su i autoimune bolesti češće, starenje također pridonosi i upali i depresiji. Ne smije se zanemariti ni utjecaj pojedinih lijekova.

Iako je liječnik taj koji prvi treba saopćiti bolesniku od koje bolesti boluje i što ga sve očekuje tijekom liječenja ne smije se zanemariti uloga sestre. Sestra je ta kojoj se najčešće bolesnik žali na bol, nemoć i vrućicu i nerijetko povjerava svoje zebnje. Pored strpljivog razgovora s bolesnikom valja mu dati i upute koju hranu izbjegavati, te objasniti da su upravo pušenje i debljina ne samo kočimbenici upalne reumatske bolesti već pridonose i razvoju depresije. Da bi naš odnos naspram bolesnika bio uspješan, neophodno je više vremena za rad s bolesnikom odnosno više djelatnika. Iako u skromnim uvjetima posebno smo zadovoljni kada vidimo da naš trud ima pozitivan učinak. Najčešći problem u bolesnika je općenito prihvatanje bolesti a zatim i terapije. Mišljenja sam da bi nam svima pomogle dodatne psihološke radionice koje bi pomogle izgradnji kvalitetnog partnerskog odnosa prema bolesniku.

**Ključne riječi:** bol, depresija, psihološka podrška, reumatoidni artritis, sistemski lupus, sklerodermija

Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Božidarevićeva 11 ♦ 10000 Zagreb

## VAŽNOST PROCJENE PSIHOLOŠKOG STANJA BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Iva Lončarić

Reumatoidni artritis (RA) je učestala, onesposobljavajuća, autoimuna bolest s posljedično značajnim psihološkim problemima. Veoma ozbiljna promjena

zdravstvenog stanja bolesnika s RA, kao i hospitalizacija, vrlo visoko kotiraju na ljestvici životnih događaja po intezitetu stresa koji sa sobom nose. Ti životni doga-

đaji pokreću niz mehanizama koji u završnici rezultiraju psihofizičkim padom već bolesne osobe.

Stres se definira kao stanje poremećene unutarnje psihofizičke ravnoteže te zahtjeva ulaganje dodatnih napora radi prilagodbe. Promjene koje se u organizmu događaju pod utjecajem stresa, u određenim uvjetima izazivaju organske promjene - psihosomatske poremećaje, reakcije koje su prenaplašena visceralna ekspresija afekta kao posljedica dugotrajnog potiskivanja. Istraživanja su pokazala kako stres, zabrinutost i ljutnja oslobađaju bujicu hormona stresa koji mogu podići krvni tlak, šećer u krvi, oslabiti otpornost organizma, usporiti probavu i dovesti do toga se se ljudi dobrog zdravlja osjećaju iscrpljeno i jadno, što kod ljudi narušenog zdravlja izaziva mnogosturko lošiji učinak.

Prema podacima Europske Lige protiv reumatizma iz 2009. godine, 63 % bolesnika s RA ujedno boluje od psiholoških poremećaja (87 %), većinom onih depresivnog spektra.

U toku bolesti RA, bol je veoma neugodno senzorno i emocionalno iskustvo, a biološki, socijalni, emocionalni i kognitivni faktori su ti koji utječu na subjektivnu percepciju simptoma. Sam ishod djelovanja stresa zavisi o vulnerabilnosti individue, njenim ličnim osobinama te psihofizičkoj kondiciji. Kako bolest i s njom povezani neprijatni životni događaji mogu predstavljati snažne provocirajuće faktore za pojavu raznih psihopatoloških stanja, neminovno je detektirati navedene promjene u okviru kompletne procjene statusa bolesnika.

RA je bolest kroničnog tijeka i stresor velikog inteziteta koji traje u vremenu. Snažna tenzija i anksioznost dovode do regresije, te se na stres reagira autonomnom i visceralnom hiperaktivnošću, a cijeli se proces događa na nesvjesnoj razini. Život bolesnika postaje težak zbog unutarnjeg previranja, stanja emocionalnog nemira te opterećenosti dugoročnom napetošću i neizvjesnošću.

U dosadašnjim istraživanjima nalazimo najveći broj bolesnika s RA koji pate od depresije i anksioznosti u toj mjeri da ono zahtjeva ozbiljno liječenje. Kao

vodeći uzrok navode se poteškoće i problemi povezani s tijekom bolesti (intezitet, trajanje, smanjenje funkcionalne sposobnosti, gubitak samostalnosti), no zanimljivo je da se odmah iza navedenih faktora nastanka nalazi manjak socijalne podrške kao veliki nedostatak u procesu rehabilitacije.

U kliničkim studijama, osim stanja depresije i anksioznosti, nalazimo i pojavu reakcija kao što su; mazohizam, samooptuživanje, strogost, moralizam, inhibicija te hipohondrija. U standardnoj, zdravoj populaciji, takve bi reakcije predstavljale patološko stanje pretjerivanja i nerealnosti. No ipak, depresija se kao maladaptivni odgovor smatra najučestalijom i najznačajnijom psihološkom varijablom kod bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Dosadašnja procjena psihološkog stanja bolesnika provedena kroz razne testove psihijatrijskog profila u velikom broju objavljenih istaživanja, psihometrijski test Minesota (MMPI), DAS, VAS i HAQ, nije dostatna u efikasnoj detekciji psiholoških promjena te je potrebno daljnja istraživanja usmjeriti na kreiranje i primjenu dijagnostičkih intervjuova i upitnika za depresiju u cilju pravovremenog prepoznavanja depresije i ostalih oblika maladaptivnih odgovora. Time bi se selekcijom, svakom bolesniku pružio tretman i psihosocijalna podrška krojena prema potrebama i problemu.

Psihološki elementi uspješne rehabilitacije postižu se tek kada bolest i sve što je u vezi s bolešću ne predstavlja centralni problem adaptacije bolesnika. Bolesnici i obitelj trebaju potporu ne samo u početku bolesti već i kasnije radi što bolje prilagodbe bolesnika na promjene u psihofizičkom i socijalnom funkcioniranju kako bi se izbjegao neželjen ishod. Psihodijagnostika, rano konzultiranje s psihologom, odnosno psihoterapeutom, prisustvovanje sastancima skupina za podršku ili tek iskren i empatičan razgovor, sve je to vrlo važno kako bi se pravodobno usmjerila pozornost na eventualni razvoj psihosomatikog zbivanja.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, psihološko stanje

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

## SPECIFIČNE PREPORUKE I TIMSKI PRISTUP U LIJEČENJU BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Verica Oreščanin<sup>1</sup> ♦ Jagoda Jandrić<sup>1</sup> ♦ Danica Hudin<sup>2</sup>

Međunarodna skupina reumatologa i bolesnika pokrenula je inicijativu za donošenje preporuka za što pažljiviji nadzor bolesnika s reumatoidnim artritisom

(RA) ("TREAT TO TARGET", odnosno T2T). Pokrenuta je inicijativa na europskoj razini kako bi provela preporučena strategija liječenja kojom se treba sprije-

čiti napredovanje bolesti i nastajanje invaliditeta. Najbolje rezultate daje liječenje temeljeno na mjerenju aktivnosti RA i promjeni terapije kako je potrebno. Aktivnost RA prati se indeksom aktivnosti koji se izračunava iz kliničkog nalaza + brzina sedimentacije, a rezultat se brojačano izražava DAS28.

Značajan napredak u liječenju RA postignut je primjenom bioloških lijekova. Najveći uspjeh postiže se ako se lijekovi koriste prema unaprijed definiranoj shemi. Zbog toga je od velike važnosti dobro poznavanje, prihvaćanje i pridržavanje propisanog liječenja. Definirano je deset specifičnih preporuka za liječenje bolesnika s RA. Primarni cilj u liječenju RA je postizanje kliničke remisije,

postići nisku aktivnost bolesti, medikamentozno liječenje prilagođavati najmanje svaka 3 mjeseca, redovito pratiti parametre aktivnosti bolesti te bolesnika primjereno informirati o cilju liječenja. Cilj liječenja moguće je postići ako je bolesnik dobro informiran o svojoj bolesti, o mogućnostima i rizicima liječenja, te o organizaciji i praćenju liječenja. Liječenje RA mora se temeljiti na odluci bolesnika uz podršku obitelji i tima (liječnik reumatolog + medicinska sestra). Najvažniji cilj liječenja da se postigne ukupna kakvoća života kako bi se normalno funkcioniralo i sudjelovalo u svakodnevnim aktivnostima.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, cilj liječenja, tim

Zavod za kliničku farmakologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## ISPITIVANJE PREOSJETLJIVOSTI NA LIJEKOVE

Marijana Križić-Erceg ♦ Marija Živković

Alergijske reakcije na lijekove spadaju u najčešće i najvažnije imunopatološke procese u modernoj kliničkoj medicini. Javljaju se u oko 5 % hospitaliziranih bolesnika i u velikog broja ambulantnih. Zbog učestalosti predstavljaju značajan javno zdravstveni, ekonomski, a naročito medicinski problem.

Prema definiciji nuspojava lijeka je svaka neželjena reakcija na lijek primijenjen u pravoj indikaciji i terapijskoj dozi. Prema podacima SZO kroz 20 godina registrirano je blizu 50.000 alergijskih reakcija na beta-laktame (peniciline, cefalosporine, karbapeneme), od kojih je "rush" imalo 72 %, urtikariju 16 %, šok 5,3 %, te angioedem 2,3 %. Klinički se mogu očitovati na različitim organskim sustavima. Simptomi mogu biti multisistemske (kao anafilaksija, serumska bolest, febrilitet uzrokovan lijekovima, vaskulitis, sindrom sličan lupusu, generalizirana limfadenopatija), kožni (urtikarija/angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroza, makulopapularni ili morbiliformni osip, kontaktni dermatitis), koji se odnose na koštano srž (hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija, aplastična anemija), mogu biti plućni (bronhospazam, pneumonitis, plućni infiltrat).

Alergijske reakcije na lijekove posredovane su specifičnim imunološkim mehanizmima. Nema klasifikacijske sheme koja bi najbolje klasificirala sve alergijske reakcije na lijekove. Najčešće se koristi shema Gell i Coombsa koja dijeli reakciju u tipove od tip 1 do tip 4. neke reakcije ne mogu biti klasificirane niti u jednu od ovih skupina. Tip I: anafilaktične ili trenutna preosjetljivost (od nekoliko sekundi do 20 min. nakon ekspozicije

lijeka), posredovana je IgE protutijelima; Tip II: citotoksične reakcije preosjetljivosti ovise o antitijelima; Tip III: reakcije preosjetljivosti uzrokovane imunokompleksima; Tip IV: kasna ili celularna preosjetljivost.

Dijagnoza se postavlja na temelju iscrpne anamneze o primijenjenim lijekovima (uključujući i biljne pripravke i lijekove bez recepta), kliničke slike, specifičnih laboratorijskih parametara (kao što su ukupni IgE, specifični IgE (RAST ili CAST ELISA test - pokazuje postoje li specifična IgE protutijela na određeni alergen. Alergen se može utvrđivati *in vivo* testovima kao što je prick test - ubod lancetom, intradermalni test - unošenje alergena u kožu, Patch test - kontaktni način - flasterom, Scratch test - aplikacija alergena grebanjem kože. Najvažniji testovi kojim se dokazuje ili isključuje alergija na neki lijek su provokacijski testovi test per os, intravenoski, s.c. ili intradermalno koji se provodi u bolničkim uvjetima. Ovakav način ispitivanja provodi se na našem zavodu. Bolesniku se objašnjava cijeli postupak ispitivanja nakon čega potpisuje informirani pristanak.

Neposredno prije ispitivanja uvodi se venski put koji ostaje tijekom cijele hospitalizacije. Ispitivanje se provodi jednostruko slijepo što znači da bolesnik neće znati na koji se lijek ispituje.

Medicinska sestra mora biti educirana što znači da mora poznavati protokol ispitivanja, način primjena pojedinog lijeka, monitoring koji uključuje vitalne funkcije i inspekciju u slučaju pojave kožnih promjena, način dokumentacije, te je važno znati intervencije u slučaju ozbiljnih reakcija.

**Ključne riječi:** alergija, lijek

## REUMATOIDNI ARTRITIS U STARIJOJ DOBI

Marica Čargonja ♦ Renata Tomić

Reumatoidni artritis je kronična sistemska upalna bolest vezivnog tkiva koja zahvaća cijeli organizam ali se najviše manifestira na lokomotornom sustavu, naročito na zglobovima. Izvanzglobne manifestacije uključuju pojavu reumatoidnih čvorića, promjene na koži, očima, plućima, srcu, krvnim žilama. Liječenje se sastoji iz općih mjera, funkcijskog liječenja i medikamentozne terapije. Ispitivanjem koje je provedeno u našem Odjelu istražena je pojavnost reumatoidnog artritisa u razdoblju od jedne godine. Od ukupnog broja novih slučajeva 51 % bolesnika bilo je u dobi iznad 65 godina, 85 % od tog broja odnosi se na žene, što je 5 puta više u odnosu na muškarce. Važnu ulogu u poboljšanju tijekom bolesti, kao i u samoj kvaliteti života ima primjerena fizikalna terapija i rehabilitacija. U rehabilitaciji stari-

jih bolesnika može se postići ne samo svladavanje vještina neophodnih za samostalno življenje, već i drugih aktivnosti u smislu održavanja kućanstva, odlaska u trgovinu i sl., što život čini sadržajnijim i lakšim unatoč promjenama koje se prirodno javljaju u toj životnoj dobi. Bolest se može staviti pod kontrolu čime se odgađa napredovanje bolesti i nastanak komplikacija i invaliditeta. Samo polazište u rehabilitaciji starijih osoba predstavlja procjena funkcionalne sposobnosti u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Uz edukaciju o samoj bolesti, iznimno je važno motivirati bolesnika u želji za ozdravljenjem, kao i uspostaviti aktivnu suradnju između bolesnika i zdravstvenog radnika.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, starija dob, rehabilitacija

Škola za medicinske sestre Vrapče ♦ Bolnička 32 ♦ 10090 Zagreb - Susedgrad

## “KOMUNICIRAJMO ASERTIVNO” - RADIONICA

Mirjana Kozina ♦ Danica Hudin ♦ Marica Miščančuk

Asertivnost je oblik ponašanja u socijalnim interakcijama koji nam omogućava da izrazimo svoje osjećaje, želje, da se izborimo za svoja prava, odbijamo nerazumne zahtjeve bez osjećaja straha i krivnje na način koji ne nanosi psihološku ili fizičku štetu drugoj osobi. Posljednjih godina sustavno se radi na stvaranju kvalitetnije komunikacije u svim aspektima ljudskih odnosa što ima ključnu ulogu u prevenciji i smanjenju stresa. Kako se u socijalnom kontaktu najčešće

mogu primijetiti agresivni i neasertivni oblici ponašanja, ovo izlaganje zamišljeno je kao neka vrsta osobne refleksije na probleme u društvu (i zdravstvu) te predstavlja uvod u radionicu koja slijedi. Cilj je potaknuti sudionike na razmišljanje i osvješćivanje svoje uloge u komunikaciji i preuzimanju odgovornosti za vlastite osjećaje i ponašanja.

**Ključne riječi:** komunikacija, asertivnost, neasertivnost, agresivnost

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## URIČNI ARTRITIS

Kristina Kovač Durmiš

Urični artritis (ulozi, giht) je sinovitis koji nastaje taloženjem kristala natrijeva urata u tkivo s posljedičnim upalnim odgovorom ograničena trajanja. Tijekom vremena dolazi do strukturnih promjena i gubitka funkcije zahvaćenih zglobova. Većinu oboljelih čine osobe

muškog spola (do 95 %) i žene u postmenopauzi. Najznačajniji rizični čimbenik za razvoj uričnog artritisa je povišena koncentracija mokraćne kiseline u serumu (hiperuricemija). Iako je hiperuricemija česta u općoj populaciji (5%), samo mali broj osoba oboli od artritisa.



Tijekom akutne atake gihta 30% bolesnika ima uredne vrijednosti urata u serumu. Hiperuricemija je povezana i s bubrežnim oštećenjem, aterosklerozom i metaboličkim sindromom. Početak bolesti tipično je nagao i buran sa zahvaćanjem jednog zgloba, obično prvog metatarzofalangealnog (podagra). Bolest se često javlja na nožnim zglobovima, koljenima, laktovima, a nerijetko i sluznim vrećama (olekranonska burza). Tofi, mekotkivne nakupine kristala urata, nalaze se u 50 do 70% oboljelih od uričnog artritisa, dominantno u olekranonskoj burzi, Ahilovoj tetivi, šakama, uškama. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničke slike, laboratorijskih i radioloških nalaza, a zlatni standard predstavlja identifikacija kristala urata u polarizacijskom mikroskopu. Liječenje akutnog napada artritisa obuhvaća medikamente (nesteroidni

antireumatici u visokim dozama, glukokortikoidi lokalno i peroralno, kolhicin), kratkotrajno lokalno mirovanje i krioterapiju. Kod bolesnika s uričnim artritismom i hiperuricemijom dugotrajno nastojimo postići normalizaciju koncentracije mokraćne kiseline u krvi i spriječiti recidive bolesti. Važnu ulogu u tome ima poseban režim prehrane, promjena stila života (regulacija tjelesne težine, redovita tjelesna aktivnost) te medikamentno liječenje alopurinolom (inhibitor sinteze mokraćne kiseline iz purina). Rana dijagnostika od izuzetnog je značaja jer pravovremeno i adekvatno liječenje sprječava trajnu funkcionalnu onesposobljenost i smanjuje rizik komplikacija bolesti na drugim organskim sustavima.

**Ključne riječi:** urični artritis, hiperuricemija, tofi, liječenje

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

## PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Marica Petričević ♦ Marija Vešliga

Reumatoidni artritis (RA) tipičan je primjer upalne reumatske i sustavne autoimune bolesti. Bolest je nepoznatog uzroka, a od nje obolijeva oko 1% stanovništva u različitim krajevima svijeta. Neliječena bolest uzrokuje radnu nesposobnost za nekoliko godina, a tešku invalidnost u roku od 10 godina u polovici oboljelih. Dijagnostičke su mogućnosti značajno poboljšane te se RA može brzo i sigurno dijagnosticirati već u samom početku bolesti. Posljednjih desetak godina u liječenju RA primjenjuju se biološki lijekovi. Oni su proizvod biotehnologije. Obično je riječ o proizvodima koji su slični/jednaki proteinima ljudskog tijela. Biološki lijekovi djeluju na specifične molekularne ciljeve u tijelu (citokini ili receptori za citokine). U liječenju RA najčešće se primjenjuju biološki lijekovi protiv TNF-alfa. To su infliksimab (Remicade), adalimumab (Humira) i etanercept (Enbrel), golimumab (Simponi). Riječ je o molekulama dobivenim bioinženjeringom, a koje su usmjerene protiv molekule koja stimulira upalu - citokina TNF-alfa (eng. *tumor necrosis factor*). Infliksimab i adalimumab su

protutijela - infliksimab se primjenjuje intravenski u periodičkim infuzijama, a adalimumab subkutanom injekcijama u dvotjednim razmacima. Etanercept je molekula solubilnog receptora, a primjenjuje se subkutano u tjednim razmacima. U liječenju bolesnika oboljelih od RA se primjenjuje i rituksimab, protutijelo usmjereno na CD20 molekulu B limfocita, koji se inicijalno koristio u liječenju limfoma. Osim ranije spominjanih lijekova, u liječenju RA se koristi i tocilizumab - monoklonsko protutijelo usmjereno protiv upalnog citokina IL-6. Oba navedena lijeka primjenjuju se intravenskim infuzijama. Biološki lijekovi primjenjuju se u bolesnika u kojih liječenje uobičajenom kombinacijom lijekova (NSAR+DMARD+GK) nije rezultiralo zadovoljavajućim odgovorom. Kriteriji po kojima se procjenjuje aktivnost RA, odnosno neuspješnost liječenja, stručno su usklađeni i prihvaćeni tako da se ujednači propisivanje biološke terapije u različitim ustanovama.

**Ključne riječi:** biološka terapija, reumatoidni artritis, TNF-alfa, intravenska aplikacija

Privatna fizikalna terapija i rehabilitacija Jadranka Brozd ♦ Ivana Broza 26/I ♦ 10000 Zagreb

## BOL U SISTEMSKOJ SKLERODERMIJI

Jadranka Brozd

Obraćam vam se kao osoba suočena s dijagnozom sistemske skleroderrije od prije 2 godine, nakon bar 5

godina traženja odgovora na pitanje: Što se to događa sa mnom? Zašto me boli? Obraćam vam se kao fizioterape-

ut koji u svom radu tretira oboljele od sklerodermije i kao predsjednica Hrvatske udruge oboljelih od sklerodermije. Iz sva 3 aspekta svakodnevno se susrećem s boli: u mom tijelu, s pitanjima mojih bolesnika "zašto me sad to boli i što da radim" te sa zamolbom članova Udruge da im pomognem u pronalaženju pomoći za njihovu bol. To je bol s kojom se okolina nažalost ne može ili ne želi suočiti.

Bol je manifestacija reakcije organizma na utjecaj koji je izazvao štetu i tijelo nas upozorava da trebamo nešto poduzeti. Kod oboljelih od sistemske sklerodermije prva bol se javlja pri manifestaciji na nekom organu - koži, kod CRESTa na jednjaku, kod Raynaudovog sy. na okrajinama. Promjene zahvaćaju i bol registriramo i na unutarnjim organima. Najčešće su zahvaćena pluća koja posljedično utječu na rad srca, jednjak i želudac sa crijevima. Često su zahvaćeni bubrezi i mokraćni sustav, ginekološki organi. U početku je nastojimo prevladati i zanemariti, a onda se moramo suočiti i tražiti pomoć liječnika. Kad nakon dugog niza pretraga dobijemo dijagnozu pogađa nas druga vrsta boli - emocionalna bol. Suočavanje s dijagnozom neizlječive, progresivne, smrtonosne bolesti - izaziva zaista jaku emocionalnu bol kojom je teško upravljati. Uz takvu bol koja zarobljava i traži novu prilagodbu ponašanja i mišljenja, postoji i velika bol okoline koja se također ne zna nositi s postavljenom dijagnozom. Nažalost, uz dijagnozu ne ide i psihološka pomoć, stoga svoju bol pohranjujemo u svoje tijelo i izazivamo nove simptome kao što su smanjena pokretljivost i loše disanje. U emocionalnom smislu prevladava strah i nemoć, potpuna izgubljenost.

Zaključak je da oboljeli od sistemske sklerodermije pate od fizičke i emocionalne boli. Manifestacije fizičke boli nastoje se liječiti i spriječiti raznim medikamentima. Cilj medikamentozne terapije je spriječiti lošu autoimuno-lošku reakciju tijela, spriječiti upalne procese koji ostavljaju posljedično ožiljke - kolagen, liječiti specifične simptome koji se manifestiraju uz bol. Psihičku bol nažalost nedovoljno pratimo i nedovoljno se njome itko bavi. Psihijatri liječe već psihijatrijske dijagnoze koje mogu nastati kao posljedica i prethodno navedenih izvora boli. Nažalost psiholozi nisu pratioci u liječenju SSc i u životu s dijagnozom. Nužna nam je psihološka potpora kod suočavanja s dijagnozom, tijekom liječenja i života koji se svakodnevno mijenja na lošije. Osim za oboljele nužna je psihološka potpora i edukacija obitelji, prijateljima i kolegama na radnom mjestu oboljelog. Postoji mnogo načina da se svakom čovjeku uljepša život bez obzira na njegova ograničenja. Bol može biti pokretač dobrih promjena u načinu života i bolje socijalne adaptacije kroz potpuniji i ugodniji psihički doživljaju osobe kao vrijedne jedinice ovog sustava.

Mi koji nastojimo liječiti i pomoći oboljelima od sklerodermije moramo imati vremena i volje slušati što nam tijelo oboljelog poručuje. Terapijskim postupcima među kojima je najvažnija fizioterapija trebamo olakšati pokretljivost jer time utječemo na građu tkiva i smanjujemo invaliditet. Psihoterapijom težimo pomoći oboljelom da se suoči i prilagodi na život s dijagnozom, da može pratiti tijek bolesti i pozitivno utjecati na svoj život, na obitelj i cijelu socijalnu zajednicu.

**Cljučne riječi:** sklerodermija, bol

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Katedra za fizioterapiju ♦ Zdravstveno veleučilište Zagreb  
Mlinarska cesta 38 ♦ 10000 Zagreb

## EVALUACIJA UČINKA RESPIRATORNE FIZIOTERAPIJE NA MOBILNOST U ANKILOZANTNOM SPONDILITISU

Nikolino Žura<sup>1,2</sup> ♦ Lukrecija Jakuš<sup>2</sup> ♦ Kristina Curiš<sup>1</sup> ♦ Andreja Matijević<sup>1</sup>

U osoba oboljelih od ankiлоzantnog spondilitoisa učestala je smanjena mobilnost prsnoga koša, a posljedično dolazi i do smanjenja plućne funkcije. Osobe oboljele od ankiлоzantnog spondilitisa provode cjeloviti fizioterapijski tretman koji obuhvaća i terapijske vježbe s ciljem unapređenja mobilnosti prsnog koša i funkcije disanja.

Provedeno je kratko istraživanje s ciljem utvrđivanja utjecaja cjelovitog fizioterapijskog tretmana na mobilnost prsnoga koša i forsiranog ekspiracijskog volumena. Na uzorku od 20 ispitanika oboljelih od anki-

lozantnog spondilitisa na bolničkom liječenju u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb, prosječne životne dobi 33,5 (±9,8) godina oba spola inicijalno je utvrđen indeks disanja u aksilarnoj razini te spirometrijski forsirani ekspiracijski volumen. Cjeloviti fizioterapijski tretman proveden je u prosjeku kroz deset dana te su ponovljena mjerenja mobilnosti prsnog koša i forsiranog ekspiratornog volumena. Obradom rezultata zaključili smo da je indeks disanja prosječno povećan za 0,4 cm izuzev u dva ispitanika u kojih je doš-

lo do potpune ankiloze pa je indeks disanja na početku i na kraju mjerio 0. U završnom mjerenju spirometrijski mjeran forsirani ekspiracijski volumen prosječno je povećan za 100 mL, čak i u bolesnika gdje je nastupila ankiloza kostovertebralnih zglobova. Zaključujemo da rezultati ukazuju na potrebu provođenja spirometrij-

skog mjerenja kao standarda fizioterapijske procjene, te da je moguće evaluirati utjecaj fizioterapije na respiratornu funkciju oboljelih osoba i kada je prisutna potpuna ankiloza kostovertebralnih zglobova.

**Ključne riječi:** ankilozantni spondilitis, indeks disanja, spirometrija

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik ♦ Marije Terezije 13 ♦ 34551 Lipik

## UTJECAJ INDIKATORA KVALITETE NA ZDRAVSTVENU NJEGU U SPECIJALNOJ BOLNICI LIPIK

Ljerk Pavković ♦ Saša Majić ♦ Darko Roban

Cilj ovog rada je prikazati indikatore kvalitete zdravstvene njege koji se prate u Specijalnoj bolnici Lipik s mogućnošću nadziranja štetnih događaja koji bi se mogli desiti. Sestrinska dokumentacija i kategorizacija bolesnika po preporuci Hrvatske komore medicinskih sestara omogućila je prikupljanje podataka za svakog bolesnika u sestrinsku listu i njene dijelove koje se prilagođavaju potrebama svakog bolesnika. Podaci se prikupljaju svakodnevno, dokumentiraju ili unose u računalo e-NJEGA. U razdoblju 2007.-2011. godine prosječno je godišnje bilo 129 padova što na ukupan broj hospitaliziranih bolesnika iznosi 3%. Od ukupnog broja padova 3% se odnosi na frakture, 66% imali su dijagnozu CVI, a 90% svih incidenata dogodio se u bolnici. Najveći broj padova događa se u prvoj smjeni 48%, a najmanji u noćnoj smjeni 21% dok se na drugu smjenu odnosi 31% padova.

Kontinuirani rad povjerenstva za rane rezultira prikupljanjem podataka u obrasce HKMS za procjenu rane. Rana se slika najmanje na prijemu i otpustu bolesnika i pohranjuje se u računalo. Uključivanjem medicinskih sestara u PATH projekt 2011. godine skupit će se relevantni podaci vezani za dekubitus u cijeloj ustanovi. Prikupljeni podaci do sada govore da 4% ukupno hospitaliziranih bolesnika ima neku vrstu oštećenja kože. Kategorizaci-

ja bolesnika omogućuje razvrstavanje bolesnika u četiri kategorije na osnovu šesnaest kritičnih čimbenika koji se zasnivaju na definiciji zdravstvene njege V. Henderson i D. Orem što omogućuje izračunavanje potrebnog broja sestara za skrb bolesnika/24 sata. Kroz razdoblje od tri godine od prosječno 202 bolesnika dnevno smještenih u bolnicu: 64% ih je u prvoj kategoriji (bolesnici sposobni za samozbrinjavanje), 24% u drugoj (bolesnici djelomično sposobni za samozbrinjavanje) i 12% u trećoj kategoriji (bolesnici nesposobni za samozbrinjavanje). Prosječno dnevno izvršeno je 128 sati zdravstvene njege u odnosu na potrebe od 160 sati. Svake godine u razdoblju od mjesec dana provodi se anketa o zadovoljstvu bolesnika s ciljem pronalaženja kritičnih točaka u provođenju zdravstvene njege i unapređenja kvalitete, prati se potrošnja alkoholnih dezinficijensa, ubodni incidenti, bolesnici koji dolaze u ustanovu s urinarnim kateterom.

Zahvaljujući kulturi praćenja i dokumentiranja prema procesu zdravstvene njege medicinske sestre imaju mogućnost kontinuiranog utjecaja na provođenje i kvalitetu zdravstvene njege što utječe na zadovoljstvo bolesnika i definira ulogu sestara u procesu rehabilitacije.

**Ključne riječi:** zdravstvena njega, kvaliteta, praćenje, Lipik

<sup>1</sup>Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik ♦ Marije Terezije 13 ♦ 34551 Lipik

<sup>2</sup>Hrvatsko društvo za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite  
Hrvatski liječnički zbor ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

## SKRB ZA BOLESNIKE S DEKUBITUSOM KAO PRIMJER SURADNJE LIJEČNIKA I MEDICINSKE SESTRE

Ljerk Pavković<sup>1</sup> ♦ Taša Lacković ♦ Jasna Mesarić<sup>2</sup>

Dekubitus kao kronična rana uzrokovana dugotrajnim pritiskom na meka tkiva predstavlja velik zdrav-

stveni i ekonomski problem. Upravo zato potrebno je da se prevencijom i liječenjem dekubitusa bavi multidiscipli-

plinarni tim liječnika i medicinskih sestara. Prepoznali smo zdravstveno osoblje Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Lipik kao dobar primjer suradnje liječnika i medicinskih sestara u brizi za bolesnike s dekubitom. Cilj ovog istraživanja bio je evaluirati njihove rezultate u prevenciji i liječenju dekubitusa.

Prikupili smo podatke iz sestrinske dokumentacije 4031 bolesnika primljenih u Specijalnu bolnicu za medicinsku rehabilitaciju Lipik u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2011. do 29. veljače 2012. Pri obradi podataka ciljano smo tražili i prebrojali bolesnike s razvijenim dekubitom po prijemu te bolesnike koji su razvili dekubitus tijekom boravka u SB Lipik. Analizirali smo bolesnike s razvijenim dekubitom prema nekoliko parametara: dob, stadij dekubitusa po prijemu i na otpustu iz SB Lipik, vrsta ustanove u kojoj je dekubitus nastao te tip liječenja dekubitusa.

Od 4031 bolesnika primljenog u SB Lipik u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2011. do 29. veljače 2012. 1,4% (58 bolesnika) je imalo otprije razvijen de-

kubitus. 64% (37) tih bolesnika razvilo je dekubitus tijekom boravka u drugoj ustanovi, 31% (18) kod kuće i 5% (3) u staračkom domu. Prosječna dob svih zaprimljenih bolesnika bila je 64 godine. Nijedan bolesnik nije razvio dekubitus u SB Lipik. Udio dekubitusa na otpustu iz SB Lipik bio je 1% (44), što znači da je 28% (16) otprije razvijenih dekubitusa uspješno izliječeno. Liječenje dekubitusa bilo je konzervativno (31% ili 18 bolesnika), korištenje posebnih obloga (43% ili 25 bolesnika) ili kombinacija tih dviju metoda (26% ili 15 bolesnika).

Niti jedan bolesnik nije razvio novi dekubitus tijekom boravka u SB Lipik te je 28% otprije razvijenih dekubitusa zacijelilo. Time se tim liječnika i medicinskih sestara SB Lipik pokazao uspješnim u prevenciji i liječenju dekubitusa. Dakle, prijeko je potrebno obrazovati studente medicine o dužnostima liječnika i važnosti prikladne zdravstvene njege bolesnika s visokim rizikom nastanka ili već razvijenim dekubitom.

**Ključne riječi:** bolesnik, dekubitus, medicinska sestra, liječnik, Lipik

<sup>1</sup>Škola za medicinske sestre Vrapče ♦ Bolnička 32 ♦ 10090 Zagreb - Susedgrad  
<sup>2</sup>Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

## KOMPETENCIJE REUMATOLOŠKE MEDICINSKE SESTRE

Danica Hudin<sup>1</sup> ♦ Suzana Ribarić<sup>1</sup> ♦ Verica Oreščanin<sup>2</sup>

Kompetencije medicinske sestre obuhvaćaju znanja i vještine određene člankom 39. stavkom 3. Zakona o reguliranim profesijama i priznavanju inozemnih stručnih kvalifikacija (Narodne novine 124/09) te spoznaje i postupke planiranja, organiziranja, provođenja i procjene kvalitete provedene zdravstvene/sestrinske njege sukladno razinama obrazovanja.

Poštujući definiciju Virginije Henderson da je zdravstvena njega pomoć pojedincu zdravom i bolesnom u zadovoljavanju osnovnih ljudskih potreba koje dopri-

nose očuvanju ili unapređenju zdravlja, bržem oporavku ili mirnoj smrti, koje bi pojedinac sam obavljao da ima potrebnu snagu, volju i znanje, tako smo i kompetencije prilagodili. Imamo četrnaest osnovnih ljudskih potreba kao što su: disanje, uzimanje hrane i tekućine, eliminacija, spavanje i odmor, odijevanje, održavanje tjelesne topline, izbjegavanje štetnih utjecaja iz okoline i dr.

Važnost smo naglasili na pokretljivošću osoba, hranjenju, oblačenju, spavanju, komunikaciji, te timskom odnosu kao što su bolesnik, medicinska sestra, li-

Tablica. Kompetencije reumatološke medicinske sestre

Terapija - lijekovi	DMS	MS prvost.	MS
Lijekovi - analgetici	+		
Biološka terapija	+	+	
Indikacije - član tima	+		
Kontraindikacije - član tima	+		
Imunosupresivni lijekovi	+		
Primijeniti i evidentirati terapiju subkutano po pisanoj uputi liječnika			+
Primijeniti i evidentirati intavenoznu biološku terapiju prema standardima	+		
Skrbiti o pravilnom skladištenju bioloških lijekova		+	+
Primijeniti i evidentirati lokalnu i peroralnu terapiju prema pisanoj uputi liječnika			+
Promatrati bolesnika i pravovremeno izvješćivati nadređene o svim zapaženim promjenama	+	+	+
Osigurati popisno zbrinjavanje biološkog otpada		+	+



ječnik, obitelj (ili draga osoba) uzimanju lijekova, zdravstveni odgoj. Ključna uloga rada medicinske sestre u reumatologiji: procijeniti reumatološke probleme bolesnika u/izvan bolničkom liječenju pružati pomoć tamo gdje je potrebna; sestra će usko surađivati sa svim članovima multidisciplinarnog tima zdravstvene skrbi,

pružajući bolesniku potrebne informacije; sestra preuzima vodeću ulogu u postavljanju standarda i smjernica zdravstvene njege u reumatskim bolestima; sestra mora biti dostupna bolesniku i članovima tima.

**Ključne riječi:** reumatske bolesti, medicinska sestra, kompetencije

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Šalata 2 ♦ 10000 Zagreb

## MOTIVACIJSKI TRENING

Brankica Rimac

Međunarodna koordinacijska skupina reumatologa i bolesnika pokrenula je inicijativu za donošenje preporuka o suradnji tima koji brine o oboljelom; liječnik i bolesnik. Liječniku i bolesniku nužno je dodati medicinsku sestru, jer to je tim koji se brine o bolesniku, ma gdje bili.

Pred cijeli tim se postavlja željeni cilj ("treat-to-target" - T2T). Ostvarivanje cilja moguće je jedino uz dobru suradnju unutar tima, dobru komunikaciju i informiranost. U zajedničkom pristupu terapiji bolesti nužno je informirati bolesnika o mogućim rizicima kao i o prihvaćanju istih te kako ostvariti zadani cilj.

Najbolji rezultati će se postići suradnjom svih članova tima, neizostavna je uloga medicinske sestre jer će se ona najčešće naći u ulozi medijatora, odnosno nalazi se između liječnika i bolesnika. Znanje, iskustvo i

usmjerenost bolesniku uvelike pridonose uspjehu liječenja. Koliko je važno odrediti pravi lijek, toliko je važno objasniti bolesniku način, vrijeme, kao i uzimanje propisane doze lijeka, ali i istaknuti pozitivno mišljenje i osnažiti vjeru u ono što se radi.

Tijekom treninga uče se i osvježuju ranije naučene vještine komuniciranja s bolesnicima, usmjerene prema zajedničkom cilju - remisiji bolesti i povratku u socijalnu sredinu, radno mjesto...

Uloga medicinske sestre i na ranijem treningu bila je dobro prihvaćena iako su medicinske sestre bile u manjini. Usvajanjem novih vještina "treneri" će svoja znanja podijeliti sa svojim kolegama i kolegicama tijekom 2013. godine.

**Ključne riječi:** medicinska sestra, komunikacija, trening, reumatski bolesnik

Klinika za psihijatriju  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## PSIHOLOŠKO-PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI KRONIČNE BOLI PSYCHOLOGIC AND PSYCHIATRIC ASPECTS OF CHRONIC PAIN

Danijel Buljan

Kronični bolni sindrom je veliki zdravstveni i socioekonomski problem koji se očituje čestim traženjem liječničke pomoći, visokom cijenom zdravstvene skrbi, bolovanjem, radnom nesposobnošću i invaliditetom te čestim odštetnim zahtjevima. Bol općenito, a poglavito kronična bol značajno smanjuje kvalitetu života bolesnika i njegove obitelji.

Većina ljudi (oko 71 %) iskusi jednu ili više vratobolja tijekom svog života, a 12 do 14 % osoba pati od kronične i ponavljajuće vratobolje. Prevalencija križobolje tijekom života u širokom je rasponu od 49 do 70 %, dok 37 % osoba pati od kronične i ponavljajuće križobolje. Veoma se često kronična bol javlja i u prsima, trbuhu, glavi, temporomandibularnom zglobu, zubima i drugim dijelovima tijela. Prevalencija kronične boli u pučanstvu je 15 do 22 %. Puno češće se javlja u žena, u starijoj dobi i u osoba slabijeg socioekonomskog statusa. Kronična bol se uzročno-posljedično povezuje s komorbidnim psihijatrijskim poremećajima kao što su strah od tjelesne bolesti, stalna zabrinutost, anksiozni poremećaji, depresija, reakcija na stres.

Svaka bol, a pogotovo kronična bol ima više ili manje izražene i psihološke osobine. Kada je poznat patofiziološki uzročni čimbenik bol se konvencionalno klasificira kao "specifična", a kada nije poznat patofiziološki uzročni čimbenik kao "nespecifična", psiho-

gena, idiopatska, konverzivna ili eufemistički atipična bol. Nespecifična bol često je simptom nekog psihijatrijskog poremećaja ili se svrstava u skupinu somatoformnih psihijatrijskih poremećaja prema suvremenim klasifikacijskim sustavima kao što su Dijagnostički i statistički priručnik (DSM-IV) Američkog psihijatrijskog društva i Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema MKB-10. Psihosomatska medicina bavi se proučavanjem povezanosti psiholoških stanja i psihičkih poremećaja, psihosocijalnog stresa, obiteljskih i radno-okupacionih čimbenika sa somatskim poremećajima. Ponekad se bol javlja kao simptom hipohondrije, depresije ili psihotičnog poremećaja. S druge strane bolna somatska bolest može prouzročiti anksioznost, depresivnost, socijalnu fobiju i izoliranost.

Liječenje nespecifičnih, psihogenih bolnih poremećaja nije moguće bez holističkog, integrativnog, interdisciplinarnog, timskog pristupa psihijatra, psihologa, fizijatra, neurologa, a ponekad i neurokirurga. Prevladava kognitivno-bihevioralna psihoterapija, tehnike ublažavanja anksioznosti i stresa (autogeni trening), fizikalna terapija, EMG biofeedback metode i psihofarmakoterapija.

**Ključne riječi:** bolni poremećaj, "nespecifična bol", "specifična bol", psihalgija, idiopatska psihoterapija, psihofarmakoterapija

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## KVALITETA ŽIVOTA I KRONIČNA KOŠTANO-MIŠIĆNA BOL LIFE QUALITY AND CHRONIC MUSCULO-SKELETAL PAIN

Frane Grubišić

Različita koštano-mišićna oboljenja među vodećim su razlozima učestalih posjeta i traženja savjeta i pomoći u ambulanti liječnika obiteljske medicine i/ili ra-

zličitih kliničkih specijalnosti. Nadalje, zbog njih se traže slobodni dani, bolovanja, a vremenom mogu postati i uzrokom onesposobljenosti. Uzroci koštano-mišićne boli

su raznoliki obzirom na anatomsku strukturu ili patološki supstrat kao izvor boli, a svi su terapijski modaliteti (lije-kovi, fizikalna terapija) usmjereni na liječenje simptoma. Za jednostavnu procjenu intenziteta boli u kliničkoj se praksi mogu koristiti jednodimenzionalne ljestvice (npr. vizualna analogna skala) ili multidimenzionalne ljestvi-ce (npr. McGillov upitnik). Liječenje kronične koštano-mišićne boli ponekad zahtjeva i timski multidisciplinar-ni pristup. Međutim, kroničnu se koštano-mišićnu bol ne smije promatrati samo kroz tjelesnu komponentu, nego i emocionalnu. Zbog toga što je bol, prema jednoj od defi-nicija, neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo pove-zano s akutnim ili mogućim oštećenjem. Kvaliteta života definira se kao život dobre kvalitete ili zadovoljstvo ži-votom, sreća ili bilo koja životna vrijednost u bilo kojem trenutku. Tehnike mjerenja kvalitete života su temeljene na upitnicima i vrednovane unutar kulturnog konteksta. Kvaliteta života povezana za zdravljem (eng. *health re-lated quality of life*) obuhvaća mjere koje se tiču procjene zdravstvenog stanja, stavova, vrijednosti i opažene razine zadovoljstva i općeg dobrog stanja, te nije usmjerena pre-ma određenoj populaciji. Bolesnikova je kvaliteta živo-ta multidimenzionalna i subjektivna zbog čega se koriste objektivni i validirani mjerni instrumenti (tzv. generički upitnici koji se primjenjuju kod različitih skupina bole-

snika neovisno o dijagnozi bolesti/nesposobnosti i bolest specifični upitnici/mjerni instrumenti koji su usmjereni na probleme povezane s određenom bolešću). Stupanj obra-zovanja, obiteljska potpora, (ne)zaposlenost, trajanje bo-lesti i liječenja, suočavanje i/ili borba s bolešću, te educi-ranost bolesnika i obitelji su faktori koji mogu pozitivno/negativno utjecati na kvalitetu života. Pokuša li se posta-viti poveznica između emocionalne domene kvalitete ži-vota i kronične koštano-mišićne boli, depresija i tjesko-ba definirane su kao najbolji neovisni prediktori kvalite-te života kod bolesnika s kroničnom koštano-mišićnom boli. S druge strane, kronična bol je nerijetko zajednički simptom i dobar pokazatelj tjeskobe, a tjeskoba može do-vesti i do višeg stupnja kroniciteta boli. Najčešća kronič-na koštano-mišićna oboljenja, poput križobolje, artritisa (npr. reumatoidni artritis) ili fibromijalgije povezani su sa smanjenjem kvalitete života u svim njezinim domenama. Prema tome, rano prepoznavanje i postavljanje dijagnoze i pravovremeni početak liječenja preduvjeti su sprječava-nja morfoloških promjena na strukturama koštano-mišić-nog sustava, smanjenja boli i poboljšanja funkcionalnog statusa što je povezano smanjenjem onesposobljenosti i poboljšanjem kvalitete života bolesnika.

**Ključne riječi:** bol, kvaliteta života, koštano-mi-šićna, kronična

Udruga oboljelih od kolagenoza ♦ Split

## VAŽNOST UDRUGA U PRIHVAĆANJU BOLESTI: ZAJEDNIČKO DRUŽENJE I SMIJEH NAJBOLJI SU PUT ZA UBLAŽAVANJE BOLI THE IMPORTANCE OF PATIENT ASSOCIATIONS FOR ILLNESS ACCEPTANCE: SOCIALIZING AND LAUGHTER ARE THE BEST PAIN RELIEF

Jadranka Delija ♦ Nino Ondini ♦ Đurđica Marinac

Udruga oboljelih od kolagenoza okuplja obolje-le od sistemskog lupusa, sklerodermije, reumatoidnog artritisa i drugih sličnih bolesti. Nama je najbolje zna-no koliki je problem nositi se s boli i nerijetko biti pri-siljen prikriti tegobe kako ne bismo izgubili radno mje-sto ili postali naporni suradnicima i bližnjima. Strah od nemoći i i osjećaj neizvjesnosti su vjerojatno prisutani kod svih kroničnih bolesnika, da ne govorimo o pridru-ženom materijalnom i socijalnom statusu. Tko će danas zaposliti bolesnika s kroničnom bolesti? Kada tražimo invaliditet teško ga dobijemo ili pak neka druga soci-jalna prava a ako tražimo potvrdu da smo sposobni za određeni posao također smo na mucu. Sve ovo je bio raz-log da smo se pred 8 godina okupili i odlučili osnovati udrugu. Cilj je u prvom redu bilo približavanje i savla-davanje bolesti od kojih bolujemo, a jedini način je bio

da što više saznamo o njima i na koji ih način savlada-ti. Uz podršku grada realizirali smo nekoliko projekta s nužno potrebnim psihološkim radionicama kao i svi-ma neophodnu fizikalnu terapiju kroz zajedničke vjež-be. Posebno nas je veselila fizikalna terapija gdje smo se svoju fizičku ograničenost ili nespretnost prihvaćali sa smijehom jer smo svi više manje u istoj poziciji. Redovito smo se sastajali, nastojali pomoći jedni drugima razgovorom, posjetom, namirnicama, lijekovima. U sva-koj situaciji trudili smo se da se nijedan član ne osjeća usamljenim. Kako smo bolje prihvaćali bolest tako je i bol postajala snošljivija, bol bi dobila nadimke i često smo se šalili na vlastiti račun tako da je sve izgledalo drugačije. Možemo se pohvaliti da i “zdravima” nije bi-lo loše među nama te bi i oni ponekad navratili na raz-govor i podršku, i nikad nije nedostajalo šale i smijeha.

Naravno da često netko poklekne kome nismo u stanju dostatno pomoći te ovdje naglašavao važnost profesionalne psihološke pomoći. Naš je cilj priskrbiti novac za stalnu suradnju psihologa budući da smo svjesni da nam je upravo ta podrška neophodna. Iako se često družimo, razgovaramo, pri prihvaćanju novih članova osjećamo potrebu za psihološkom pomoći, jer nas ti razgovori dodatno iscrpljuju. Ipak, najvažnije je da razumijemo jed-

ni druge, organiziramo zajedničke izlete, veselimo se kada možemo i pružamo međusobnu podršku u nevolji. Rad u udruzi pomogao nam je ne samo da lakše prihvatimo bolest, već da dodatno izgradimo svoju osobnost, budemo osjetljiviji prema drugima i prihvatljiviji u radnoj sredini i obitelji.

**Gljučne riječi:** kolagenoze, udruga, prihvaćanje bolesti

Udruga Remisija ♦ Zagreb

## KRONIČNA BOL I KOGNITIVNO-BIHEVIORALNE TEHNIKE - VLASTITO ISKUSTVO

### CHRONIC PAIN AND COGNITIVE-BIHEVIORAL TECHNIQUES - A PERSONAL EXPERIENCE

Nenad Horvat

Ja nisam liječnik, još manje znanstvenik. Imam reumatoidni artritis (RA) i o ovoj temi mogu reći ne teoretski, znanstveno već isključivo temeljem vlastitog iskustva, odnosno kako sam ja živio s kroničnom boli koja je sveprisutna kod RA.

U početku dok sam još studirao, bol mi je smetala u učenju, oduzimala mi je koncentraciju, trebao sam 3-4 puta više vremena nego inače za svladavanje gradiva. Dokopao sam se knjige Autogeni trening i ono što mi je jedino pomagalo bilo je, u trenutku javljanja boli tijekom učenja, mirovanje i ponavljanje rečenice "moja ruka je mirna i ne boli me"... dobio sam nekoliko sati za mirno učenje.

Niti sam ne znam kako i od kuda, ali nekako sam posložio u svojoj glavi da se takve stvari događaju, da

ima ljudi kojima se u životu dogode puno gore stvari zbog čega pate puno više od mene, pa ako je to neki maximum mojeg trpljenja - ja sam sretan.

Izluđivao sam svaki puta kada bi se bol pojavila, pogotovo pojačala, no s vremenom sam se baš u takvim situacijama počeo šaliti na svoj račun, zabavljati okolinu u kojoj sam se nalazio upravo sa svojom boli i smjeh je odagnao bol, jednostavno sam zaboravio na bol.

Znam da ima oboljelih koji potonu i potrebna im je pomoć, no smatram da se svatko treba boriti do krajnjih mogućnosti kako bi odagnao bol, jer na taj način pobjeđuje i bolest, a spoznaja pobjede jača duh i daje novu snagu u borbi protiv bolesti.

**Gljučne riječi:** kronična bol, kognitivno-bihevioralne tehnike, osobno iskustvo

Klub "Reuma" ♦ Hrvatska liga protiv reumatizma ♦ Našice

## PSIHOLOŠKI ASPEKTI KRONIČNE BOLI - POGLED BOLESNIKA PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC PAIN - A PATIENT'S VIEW

Antun Jović

Psihološki su čimbenici dvojako povezani s reumatskim bolestima. S jedne strane imaju utjecaj na nastanak bolesti. Više od stoljeća raspravlja se o utjecaju stresa na pojavu tjelesnih, među njima i reumatskih bolesti. Zadnjih desetljeća učestalija su istraživanja na području psihoimunologije koja ispituju mehanizme djelovanja psihičkih čimbenika na imunološki sustav, uzroke i tijek bolesti, što je poglavito izraženo u reumatoidnom

artritisu. S druge strane psihološki su čimbenici važni u suočavanju bolesnika s dijagnozom kronične bolesti. O svojim iskustvima s kroničnom boli i suočavanju s njom, te kako je bol imala utjecaj na moje psihičko stanje i na moje odnose s bližnjima, ali i o tome kako se nosim s bolešću bit će izneseno tijekom prezentacije.

**Gljučne riječi:** chronic pain, psychological aspects, patient examination



## "KOGNITIVNO-BIHEVIORALNE TEHNIKE I KRONIČNA BOL" - RADIONICA "COGNITIVE-BIHEVIORAL TECHNIQUES AND CHRONIC PAIN" - WORKSHOP

Maja Crnković<sup>1</sup> ♦ Vlatka Križan<sup>2</sup>

Iako bolesnici s reumatoidnim artritismom (RA) imaju slično zdravstveno stanje, RA može utjecati individualno na njihovo vlastito svakodnevno funkcioniranje. Djelovanje kronične bolesti ovisi o nizu čimbenika: težini odnosno stanju bolesti, tretmanu i povijesti bolesti, društvenim okolnostima i osobinama ličnosti bolesnika. U trenucima kada patimo od glavobolje ili zubobolje nije lako provoditi naše svakodnevne obaveze. Kada bolujemo od artritisa svakodnevno funkcioniranje može biti narušeno. Ono što najčešće ometa bolesnike je osim otežane pokretljivosti, opetovani osjećaj boli. Zbog prirode bolesti, osim što utječe na obavljanje svakodnevne rutine, RA utječe i na hobije, slobodne aktivnosti, planove za budućnost, provođenje vremena s obitelji, te općenito na kvalitetu života. Pretpostavka je da su bolesnici koji boluju od RA već razvili određene mehanizme u suočavanju s kroničnom boli. Cilj ove radionice je nadograditi i proširiti već postojeće vještine suočavanja kod bolesnika kako bi se što bolje mogli no-

siti sa simptomima RA u svakodnevnom životu. Predstaviti će se osnovne vještine suočavanja s kroničnom boli koje su pomogle drugim ljudima u upravljanju boli. Prije svega razmotrit će se znanstvena podloga takvih intervencija poput teorija Kontrole nadzornog ulaza (Gate Control Theory), davat će se upute za provođenje intervencije, te će se voditi bolesnike kroz praktične vježbe u suočavanju s boli. Primjerice, provest će se, te pismeno i usmeno objasniti bihevioralna tehnika progresivne mišićne relaksacije kao vid samopomoći u suzbijanju kronične boli. Od kognitivnih tehnika objasniti će se i provesti vježba za osvještavanje utjecaja pozornosti na kroničnu bol, kao i neke kognitivne strategije u suočavanju s boli poput pisanja "kartica za suočavanje". Na kraju, sudionicima u radionici osvjestiti će se povezanost misli, emocija/tjelesnih senzacija i ponašanja kao uvid u proces suočavanja s kroničnom boli.

**Ključne riječi:** kronična bol, kognitivno-bihevioralne tehnike

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## EPIDEMIOLOGIJA, PATOFIZIOLOGIJA I LIJEČENJE OSTEOARTRITISA EPIDEMIOLOGY, PATOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Božidar Ćurković

Osteoartritis (OA) je najčešća forma artritisa i vodeći čimbenik ka funkcionalnom oštećenju i nesposobnosti u odraslih. Kuk i koljeno su najčešće aficirani veliki zglobovi a čest je i osteoartritis šaka. Oko 40% starijih od 65 godina može imati simptomatski OA kuka ili koljena. S obzirom na produženje života i povećanje broja pretilih osoba procjenjuje se podvostručenje prevalencije od 2000 do 2020.

Obilježje OA kao što je gubitak hijaline hrskavice prevladano je prepoznavanjem OA kao bolesti cijelog zgloba. Promjene su nastale u poimanju OA kao bolesti, češćom uporabom MR i biokemijskih markera usredotočenjem na mehanopatologiju (aberrantna mikro/makro opterećenja) pa OA postaje “uzbudljivi” kli-

nički poremećaj zglobova kojeg možemo modificirati i poboljšati.

Cilj liječenja OA je smanjiti negativne učinke na osobnoj i društvenoj razini smanjenjem boli i poboljšanjem funkcije. Hrvatsko reumatološko društvo objavilo je smjernice za liječenje osteoartritisa kuka i koljena koje uključuju nefarmakološko i farmakološko liječenje te kirurške zahvate. Današnji lijekovi za liječenje OA usmjereni su na smanjenje bolova i upale ali ne djeluju na smanjenje destrukcije zglobova.

U novim terapijskim opcijama treba biti primarna efikasna prevencija strukturnih oštećenja.

**Ključne riječi:** osteoartritis, epidemiologija, patofiziologija, liječenje

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## UČINAK STRONCIJEVOG RANELATA U LIJEČENJU OSTEOARTRITISA KOLJENA THE EFFECT OF STRONTIUM RANELATE IN KNEE OSTEOARTHRITIS TREATMENT

Simeon Grazio

Stroncijev ranelat je lijek za liječenje osteoporoze, čiji mehanizam djelovanja uključuje učinak na osteoblaste. Na temelju toga je postavljena hipoteza o mogućem pozitivnom učinku stroncijevog ranelata na hondroците, odnosno da bi taj lijek mogao imati strukturno-modificirajuća svojstva i biti koristan u liječenju osteoartritisa (OA). Nakon ohrabrujućih *in vitro* i *in vivo* rezultata, kao i post-hoc analiza SOTI i TROPPOS studija, provedena je međunarodna, dvostruko slijepo, placebo kontrolirana, randomizirana studija SEKOIA (Strontium ranelate Efficacy in Knee Osteoarthritis triAl).

Cilj ispitivanja bio je odrediti učinkovitost i sigurnost stroncijevog ranelata (1 g i 2 g na dan) u smanjenju progresije OA koljena, tijekom 3 godine. Uključeno je 1683 pokretnih bolesnika oba spola, dobi 50 ili više godina, sa simptomatskim osteoartritisom koljena i radiološkim stupnjem promjena prema Kellgrenu i Lawrenceu II ili III, te sa širinom prostora zgloba između 2,5-5 mm. Primarni ishod bilo je radiološko sužavanje zglob-

nih prostora medijalnog tibio-femoralnog odjeljka ciljnog zgloba mjereno poluautomatiziranim metodom, uz centralizirano očitavanje. Dodatno, ocijenjen je i učinak na simptome i funkciju korištenjem WOMAC upitnika i vizualne analogne ljestvice (VAS).

Rezultati studije su pokazali značajno manje suženje zglobnog prostora u skupini bolesnika liječenima stroncijevim ranelatom i to u dozi od 1 g/dan i od 2 g/dan u usporedbi s placebo. Osim toga pri primjeni stroncijevog ranelata u dozi od 2 g/dan značajno je poboljšana funkcionalna sposobnost (ukupni rezultat WOMAC) i smanjena bol (potkategorija boli WOMAC).

Učinak mijenjanja strukture i usporenja napredovanja OA koljena sugerira da stroncijev ranelat može smanjiti broj bolesnika kojima je potreban operativni zahvat, a kod standardne doze za liječenje osteoporoze (2 g/dan) lijek ima pozitivan učinak na simptome i na nesposobnost bolesnika s OA koljena.

**Ključne riječi:** osteoarthritis koljena, stroncijev ranelat

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

<sup>4</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

LIJEČENJE BIOLOŠKOM MONOTERAPIJOM - ŠTO TO ZNAČI  
ZA LIJEČNIKA I BOLESNIKA?BIOLOGICAL MONOTHERAPY TREATMENT - WHAT IT MEANS  
FOR DOCTORS AND PATIENTS?Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup> ♦ Jadranka Morović-Vergles<sup>2</sup> ♦ Srđan Novak<sup>3</sup> ♦ Branimir Anić<sup>4</sup>

U Hrvatskoj se prema važećim smjernicama bolesnicima s aktivnim reumatoidnim artritismom preporuča inicijalno liječenje metotreksatom ili, u slučaju nepodnošljivosti nekim drugim sintetskim lijekom koji modificira tijek bolesti. Ako se nakon 6 mjeseci terapije sintetskim lijekovima u maksimalnim dozama ne postigne prethodno zadan učinak liječenja dodaje se biološki lijek metotreksatu. Učinkovitost i sigurnost liječenja kombinacije biološkog lijeka i metotreksata u bolesnika s reumatoidnim artritismom nedvojbeno je dokazana u brojnim ispitivanjima. Štoviše, pokazalo se da je učinak TNF blokatora superiorniji u kombinaciji s metotreksatom naspram monoterapije TNF blokatorom.

Prema podacima iz svjetskih registara u 30 % bolesnika metotreksat nije učinkovit, uzrokuje neželjne pojave, kontraindiciran je ili pak postoji nesuradljivost bolesnika prilikom uzimanja lijeka.

Upravo u skupini takvih bolesnika proveden je niz kliničkih ispitivanja TNF inhibitorima i s tocilizumabom (SAMURAI, SATORI, CHARISMA, STREAM, ACT-RAY, ACT-SURE, ACT-STAR) i time je stvoren koncept liječenja biološkom monoterapijom.

ACT-RAY ispitivanje pokazalo je da dodavanje tocilizumaba metotreksatu nije klinički značajno učinkovitije u odnosu na prekid metotreksata i nastavak monoterapije tocilizumabom.

ADACTA je prvo direktno, multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, usporedno ispitivanje anti-TNF lijeka i tocilizumaba u monoterapiji. Cilj ispitivanja bio je usporediti učinkovitost i sigurnost primjene tocilizumaba u odnosu na adalimumab po monoterapijskoj shemi. Randomizirano je 325 bolesnika. Tocilizumab je primjenjen u dozi od 8 mg/kg IV svaka četiri tjedna, a adalimumab u dozi 40 mg SC svaka dva tjedna. Temeljeno na praćenju vrijednosti DAS28 te vrijednostima ACR20, ACR50 i ACR70 tocilizumab ima bolju učinkovitost od adalimumaba u smanjenju simptoma i znakova bolesti u 24. tjednu te u postizanju kliničke remisije i niske aktivnosti reumatoidnog artritisa prema DAS28 pokazatelju. Sigurnosni profil u obje skupine bolesnika bio je podjednak. Dugotrajna primjena i održan učinak tocilizumaba potvrđeni su u metaanalizi 6 kliničkih istraživanja (N=601) gdje je više od 60 % bolesnika liječeno tocilizumabom duže od 5 godina, a kod njih 60 % zabilježena je klinička remisija (DAS28  $\leq$ 2,6).

Navedeni rezultati govore da je monoterapija tocilizumabom učinkovita i sigurna za bolesnike s reumatoidnim artritismom u kojih postoji kontraindikacija za primjenu sintetskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti ili su se pojavile nuspojave.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, biološka monoterapija



Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

## VIŠEGODIŠNJA UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE RITUXIMABA MULTI-YEAR EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB

Dušanka Martinović Kaliterna

Rituximab je monoklonsko protutijelo usmjereno na CD-20 pozitivne B limfocite. Učinkovitost i sigurnost primjene rituximaba u liječenju reumatoidnog artritisa, kronične limfocitne leukemije i ne-Hodgkin limfoma dokazivana je u mnogobrojnim kliničkim ispitivanjima tijekom proteklih 15 godina. Objavljeno je više od 4.000 publikacija i 200 ispitivanja. Do sada se rituximabom liječilo preko 2,1 milion bolesnika u cijelom svijetu.

U liječenju reumatoidnog artritisa odraslih osoba rituximab se primjenjuje u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili ne podnose druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMARDs), uključujući jednu ili više terapija inhibitorima faktora nekroze tumora (anti-TNF).

SWITCH-RA ispitivanje imalo je za cilj usporediti učinkovitost rituximaba i "drugog" anti-TNF lijeka u bolesnika koji nisu prethodno odgovorili na liječenje "prvim" anti-TNF lijekom. U ispitivanju su se uspoređivale vrijednosti DAS 28 u 24. tjednu. U bolesnika kojima je nakon nezadovoljavajućeg odgovora na "prvi" anti TNF lijek uvedeno liječenje rituximabom postignuto je veće sniženje vrijednosti DAS 28 u odnosu na bolesnike koji su dobili "drugi" anti-TNF lijek. Ovo ispitivanje pokazalo je da je rituximab učinkovitiji u odnosu na "drugi" anti-TNF lijek u bolesnika u kojih ni-

je postignut zadovoljavajući terapijski odgovor na "prvi" anti-TNF lijek.

Sigurnost višegodišnje primjene rituximaba (preko 10 godina) također je praćena u mnogobrojnim kliničkim ispitivanjima na velikom broju bolesnika koji su primili višestruke cikluse lijeka. Stope neželjenih događaja i ozbiljnih oportunističkih infekcija bile su usporedive s placebom. Nije bilo povećanja učestalosti zloćudnih bolesti tijekom višegodišnje primjene rituximaba. Sniženje razine imunoglobulina u bolesnika liječenih rituximabom nije dovelo do povećanja rizika od ozbiljnih infekcija.

Osim u ovim indikacijama, provode se ispitivanja o učinkovitosti i sigurnosti rituximaba u ANCA vaskulitisima.

RAVE ispitivanje na 197 bolesnika pokazalo je da je rituximab u kombinaciji s glukokortikoidima učinkovit i siguran u liječenju bolesnika s Wegenerovom granulomatozom i mikroskopskim poliangiitisom u postizanju remisije u usporebi s ciklofosfamidom.

Daljnja ispitivanja dati će još više podataka o učinkovitosti i sigurnosti rituximaba u liječenju ANCA vaskulitisa.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, rituximab, anti-TNF, sigurnost

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## NADOKNADA KALCIJA I VITAMINA D ZA ZDRAVE KOSTI CALCIUM AND VITAMINE D SUPPLEMENTATION FOR HEALTHY BONES

Nadica Laktašić Žerjavić

Nadoknada kalcijem i vitaminom D predstavlja, uz prevenciju padova, osnovno liječenje osteoporoze.

Za adekvatnu apsorpciju kalcija iz crijeva neophodan je dostatan unos kalcija hranom i/ili suplementima te dobar status vitamina D (25(OH)D) u tijelu. Intestinalna apsorpcija kalcija zbiva se aktivnim transcelularnim transportom koji je u uglavnom reguliran aktivnim oblikom vitamina D (1,25(OH)D) i pasivnim paracelularnim transportom koji linearno ovisi o unosu kalcija hranom i/ili suplementima. Praktično je nemoguće ostvariti adekvatnu apsorpciju kalcija iz crijeva bez pomoći aktivnog transporta posredovanog vitaminom D čak i pri vrlo velikom dnevnom unosu kalcija. Efikasnost apsorpcije kalcija raste s porastom koncentracije 25(OH)D do 80 nmol/l. Bez vitamina D apsorbira se 10-15% kalcija i 60% fosfora. Uz optimalnu koncentraciju vitamina D apsorbira se 30-40% kalcija i 80% fosfora. Pri suficijentnoj koncentraciji vitamina D (25(OH)D  $\geq$  75 nmol/l) ukoliko je dnevni unos kalcija hranom i/ili suplementima  $\geq$  700 mg najčešće nije potrebna dodatna nadoknada kalcija. U hrvatskih žena u postmenopauzi utvrđena je vrlo visoka prevalencija različitih stupnjeva nedostatka vitamina D kako u onih koje nisu liječene tako i u onih koje su liječene radi osteoporoze. Isuficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D  $<$  75 nmol/l) zabilježena je u oko 95% žena, deficit vitamina D (koncentracija 25(OH)D  $<$  50 nmol/l) zabilježen je u oko 70% žena i teški deficit vitamina D (koncentracija 25(OH)D  $<$  30 nmol/l) zabilježen je u oko 15% žena u postmenopauzi. Takav utvrđeni status vitamina D lošiji je nego u većine europskih zemalja, a posebno je zabrinjavajuće što skoro  $\frac{3}{4}$  hrvatskih žena u postmenopauzi ima koncentraciju vitamina D ispod one koja se smatra minimalnom za očuvanje zdravlja kosti, tj. manju od 50 nmol/l. Za ostvarenje povoljnog učinka vitamina D na mišićno tkivo te za ostale nekalcemijske učinke vitamina D (utjecaj na prevenciju malignih i autoimunskih bolesti, obranu od infekcije, regulaciju krvnog tlaka) potrebna je koncentracija vitamina D od najmanje 75 nmol/l. Iako u našim zemljopisnim širinama koncentracija vitamina D pokazuje sezonske varijacije nadoknadu vitamina D

treba vršiti tijekom cijele godine posebice u osoba starijih od 65 godina. Orijentacijski 100 IJ vitamina D povećava za 2,5 nmol/l (1 ng/ml) koncentraciju 25(OH)D u krvi, odnosno 1000 IJ za 25 nmol/l što u većine žena u postmenopauzi osigurava postizanje koncentracije od 50 nmol/l. Razumljivo je da što je niža početna koncentracija 25(OH)D u krvi to će biti potrebna viša dnevna doza pri nadoknadi, odnosno duže vrijeme nadoknade vitaminom D kako bi se osigurao suficijentan status vitamina D. Za postizanje koncentracije vitamina D  $\geq$  75 nmol/l u većine žena u postmenopauzi potrebna je nadoknada vitaminom D u dozi od najmanje 1500-2000 IJ/dan. U odraslih smatra se sigurnom dugoročna dnevna primjena vitamina D od 2000 IJ/dan. Kako istraživanja ukazuju na pandemiju nedostatka vitamina D s jedne strane te na važnost vitamina D u očuvanju mineralne gustoće kosti, prevenciji prijeloma i padova preko utjecaja na balans i mišićnu snagu smjernice za nadoknadu vitamina D se mijenjaju uz trend povećanja preporučene dnevne doze Vitamina D. Tako se preporuča dnevna doza vitamina D od najmanje 800-1000 IJ uz potrebu povišenja te doze na 1000-2000 IJ/dan u rizičnih skupina, a to su žene u postmenopauzi, starije osobe, pretile osobe, osobe koje se nedovoljno izlažu suncu (slabije pokretne i institucionalno smještene osobe) i osobe s malapsorpcijom. Opasnost od predoziranja, odnosno intoksikacije nadomjestcima vitamina D vrlo je mala jer toksične koncentracije su veće od 375 nmol/l (150 ng/ml), a uzrokuju hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju.

Pri nadoknadi kalcija najbolji izvor kalcija je uravnotežena prehrana, no često je za postizanje adekvatnog unosa kalcija neophodna nadoknada pripravcima kalcija. Važno je pri tome znati da različiti pripravci kalcija sadrže i različit udio elementarnog kalcija koji predstavlja zapravo stvarnu količinu kalcija u suplementu. Također nisu svi suplementi kalcija jednako topljivi što može utjecati na apsorpciju kalcija. Tako kalcij citrat sadrži oko 20% elementarnog kalcija dok kalcij karbonat oko 40%. Kalcij citrat je topljiviji i nešto se bolje apsorbira. Ta se razlika u apsorpciji ova dva oblika kalcija u velikoj mjeri uklanja uzimanjem suplementa kalcija uz

obrok. Stoga se pri uzimanju suplementa kalcija valja voditi određenim praktičnim smjernicama. Suplement kalcija treba uvijek uzeti uz obrok. Ako postoji potreba za uzimanjem veće dnevne doze kalcija onda se ona mora podijeliti u nekoliko dnevnih obroka pri čemu pojedinačna doza ne bi trebala biti veća od 500 mg kalcija. Najbolje se apsorbira večernja, a najlošije jutarnja doza

nakon 12 satnog gladovanja. Za većinu žena u postmenopauzi to znači da uz prosječno unošenje kalcija hranom najčešće je dovoljno uzeti večernju dozu kalcija od 500 mg uz obrok pod uvjetom da je istovremeno osiguran adekvatan status vitamina D u tijelu.

**Cljučne riječi:** kalcij, D vitamin, nadoknada, zdrave kosti

- A** Ivan Alajbeg 162  
Vjekoslava Amerl Šakić 170,184  
Branimir Anić 44,146,151,152,158,  
160,174,190,209  
Drago Antić 161
- B** Đurđica Babić-Naglić 73,97,149,158,168,  
172,187,209  
Tomislav Badel 182  
Olga Badovinac 170  
Dubravko Bajramović 97  
Marija Bakula 146,151,152,160  
Vesna Barbarić 191  
Marko Barešić 58,146,151,152,160  
Vlasta Bastaić 191  
Dražen Bedeković 27  
Dubravka Bobek 150  
Ivan Bojanić 168  
Dubravka Bosnić 146,151,152,160  
Jadranka Brozd 198  
Vesna Budišin 166,167  
Danijel Buljan 203
- C** Mislav Cerovec 44,146,151,152,160  
Željka Crnčević-Orlić 187  
Maja Crnković 206  
Kristina Curiš 199  
Miljenko Cvjetičanin 177,178,179
- Č** Marica Čargonja 197  
Romana Čeović 162  
Nada Čikeš 58,146,151,152,160  
Ognjen Čulić 167  
Melanie Ivana Čulo 145,147,153,156,157  
Ružica Čunović-Dubroja 77
- Ć** Božidar Ćurković 105,149,158,162,  
168,172,187,207
- D** Jadranka Delija 204  
Sandra Doko 160  
Amir Dubravić 180
- F** Marija Felendeš 185  
Ivica Fotez 185
- G** Besa Gacaferri-Lumezi 186  
Marija Glasnović 119,158  
Zoja Gnjidić 82  
Simeon Grazio 110,154,155,158,174,208  
Danka Grčević 150  
Frane Grubišić 154,155,203  
Ana Gudelj Gračanin 145,147,153,156,157  
Ivana Gudelj Prodan 163
- H** Alma Hajdarović 161  
Marino Hanih 158,174  
Miroslav Harjaček 39,63,189
- H** Nenad Horvat 205  
Danica Hudin 195,197,201
- J** Zrinka Jajić 177,178,179  
Lukrecija Jakuš 199  
Jagoda Jandrlić 195  
Vesna Jedvaj 193  
Jozo Jelčić 13  
Marija Jelušić 150  
Antun Jović 205  
Edin Jusufović 161
- K** Tatjana Kehler 133,174  
Josipa Kern 182  
Sandra Kocijan Lovko 182  
Dinko Kolarić 154  
Mirko Koršić 187  
Krešimir Kostović 162  
Zdenko Kovač 187  
Kristina Kovač Durmiš 149,172,187,197  
Nataša Kovačić 150  
Mirjana Kozina 197  
Dominik Kralj 160  
Ladislav Krapac 176,180,182  
Vlatka Križan 206  
Mario Križić 161  
Marijana Križić-Erceg 196  
Gordana Krnjević-Pezić 162
- L** Taša Lacković 200  
Nadica Laktašić Žerjavić 136,140,149,168,  
172,187,211  
Lovro Lamot 63,189  
Violete Lokaj-Berisha 186  
Iva Lončarić 192,194  
Anita Lukić 150  
Ivan Krešimir Lukić 150
- M** Saša Majić 200  
Ivan Malčić 150  
Daniela Marasović Krstulović 51,148,163  
Goran Maričić 162  
Đurđica Marinac 204  
Branko Markulinčić 181  
Dušanka Martinović Kaliterna 51,148,158,163,  
165,174,210  
Andreja Matijević 199  
Ljubica Matijević-Mašić 153  
Miroslav Mayer 146,151,152,160  
Jasna Mesarić 200  
Sonja Milanović 158,174  
Jasminka Milas-Ahić 89  
Ganimete Minci-Bejtullahu 186  
Marica Miščančuk 197



- M** Joško Mitrović 23,145,147,153,156,157  
 Jadranka Morović-Vergles 23,145,147,  
 153,156,157,  
 158,174,209  
 Suada Mulić Bačić 161  
 Sonja Muraja 181  
 Matej Mustapić 154
- N** Tatjana Nikolić 168  
 Srđan Novak 53,158,174,209
- O** Slavica Ohnjec 191  
 Nino Ondini 204  
 Verica Oreščanin 195,201
- P** Ivan Padjen 146,151,152,160  
 Ivana Papić 191  
 Aida Pašić 162  
 Ljerka Pavković 200(2)  
 Leo Pažanin 35  
 Iva Perčin 194  
 Marija Perica 63,189  
 Porin Perić 136,140,149,168,172,187  
 Dijana Perković 51,148,163,165  
 Marica Petričević 198  
 Iva Popović 168  
 Kristina Potočki 97,172  
 Vesna Potočki Rukavina 170,184  
 Goran Prodanović 170  
 Višnja Prus 27,89  
 Maja Prutki 97,172  
 Silva Pukšić 145,147,153,156,157
- R** Mislav Radić 165  
 Blerta Rexhepi 186  
 Mjellma Rexhepi 186
- R** Sylejman Rexhepi 186  
 Suzana Ribarić 201  
 Nevenka Rihtarić 192  
 Brankica Rimac 192,202  
 Darko Roban 200  
 Davorka Rosić 182
- S** Vjollca Sahatçiu-Meka 186  
 Ivana Savić Pavičin 182  
 Mirna Sentić 146,151,152,160  
 Ljiljana Smiljanić-Tomičević 160  
 Šekib Sokolović 171  
 Ivan Sunara 155  
 Anamarija Sutić 145,147,153,156,157
- Š** Davorin Šakić 170,184  
 Adelmo Šegota 155  
 Goran Šukara 146,151,152,160
- T** Argjend Tafaj 186  
 Lana Tambić Bukovac 63,189  
 Renata Tomić 197
- V** Marija Vešliga 198  
 Mandica Vidović 63,189  
 Roberta Višević 89  
 Tonko Vlak 93  
 Dragica Vrabec-Matković 167
- Z** Dijana Zadravec 182  
 Mateja Znika 193
- Ž** Iva Žagar 149,172,187  
 Marija Žagar 31  
 Božica Žitković 185  
 Marijana Živko 185  
 Marija Živković 196  
 Nikolino Žura 199