

REUMATIZAM

Volumen 60

Broj 2

Godina 2013.



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

ISSN 0374-1338

REUMATIZAM

Volumen 60

Broj 2

Godina 2013.

Impresum
Impressum

REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

Izdavač
Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ 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 Vlasković

Urednički savjet
Editorial Council

Theodor Dürriegl, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

Adresa uredništva
Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

Grafički dizajn
Graphic design

RUKUBA d.o.o. ♦ Zagreb

Tisak
Print

INTERPRINT ♦ Zagreb

Naklada
Circulation

450

Program
Programme

- Petnaesti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a** 5
Fifteenth annual congress of the Croatian Society for Rheumatology of the CMA
- Sastanak predstavnika udruga bolesnika** 10
Meeting of patients' associations representatives
- 24. edukacijski tečaj za medicinske sestre i fizioterapeute** 11
24th education course for nurses and physiotherapists

Pregledni rad
Review paper

- Boris Vucelić
Upalne bolesti crijeva 13
Inflammatory bowel disease

Stručni radovi
Professional papers

- Branimir Anić, Mislav Cerovec
Klasifikacija vaskulitisa 24
Classification of vasculitides
- Miroslav Harjaček
Najčešći vaskulitisi u dječjoj dobi 30
The most frequent childhood vasculitides
- Jadranka Morović-Vergles, Silva Pukšić, Ana Gudelj Gračanin
Vaskulitisi velikih krvnih žila 35
Large vessel vasculitides
- Ilza Salamunić, Dušanka Martinović Kaliterna
Laboratorijska dijagnostika ANCA-vaskulitisa 39
Laboratory diagnostics of ANCA-vasculitis
- Dušanka Martinović Kaliterna, Ivanka Marinović, Ilza Salamunić
Vaskulitisi povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA) 43
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitides
- Srđan Novak
Liječenje vaskulitisa 47
Treatment of vasculitis
- Đurđica Babić-Naglić
Tendinopatija 55
Tendinopathy
- Simeon Grazio
Najčešći klinički entiteti lokaliziranog izvanzglobnog reumatizma 60
The most common entities of localised extraarticular rheumatism

Porin Perić

- 67 Kompleksni regionalni bolni sindrom - patofiziologija, klinička slika i liječenje**
Complex regional pain syndrome - pathophysiology, clinical presentation and treatment
Tatjana Kehler
- 81 Miofascijalni bolni sindrom**
Myofascial pain syndrome
Tonko Vlak, Dinko Pivalica, Jure Aljinović
- 84 Načela liječenja izvanzglobnih reumatskih bolesti - terapijske dvojbe i postupnici liječenja**
Principles of extra-articular rheumatic diseases treatment - therapeutic dilemmas and treatment algorithms

90 Sažeci usmenih priopćenja
Abstracts of oral presentations

135 Sažeci postera
Abstracts of posters

143 Sažeci sastanka udruga bolesnika
Abstracts of patients' associations meeting

154 Sažeci edukacijskog tečaja
Abstracts of the education course

170 Sponzorirana priopćenja
Sponsored communications

185 Kazalo autora
Index of authors

PETNAESTI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Split ♦ 17.-20. listopada 2013.

Organizator

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a

Mjesto održavanja

Hotel Le Méridien Lav

Split - Podstrana

Organizacijski odbor

Predsjednica

Đurđica Babić-Naglić

Tajnik

Goran Ivanišević

Blagajnik

Porin Perić

Članovi

Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Dušanka Martinović Kaliterna

Mjesni organizacijski odbor

Goran Ivanišević, Ivor Ivanišević, Nikolino Žura

Četvrtak ♦ 17. listopada 2013.

- 14:00-18:00 **Prijava sudionika**
- 18:00-19:00 **Eli Lilly simpozij**
Teriparatid
- 19:00-19:15 **Otvorenje Kongresa**
Splitski liječnici pjevači
Vilo moja
Ave Maria
Neka cijeli ovaj svijet
Heal the World
- 19:15-20:00 **Predavanje u spomen Drage Čopa**
Boris Vucelić
Upalne bolesti crijeva
- 20:00 **Domjenak**

Petak ♦ 18. listopada 2013.

- 08:00-11:00 **Prijava sudionika**

- 08:30-11:45 **Vaskulitisi**
Moderatori: Branimir Anić, Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles
- 08:40-08:55 Branimir Anić, Mislav Cerovec
Klasifikacija vaskulitisa
- 08:55-09:00 Daniela Marasović Krstulović, Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna
Vaskulitis s infarktom bubrega kao prezentacija SLE-a u muškarca - prikaz bolesnika
- 09:00-09:15 Miroslav Harjaček
Najčešći vaskulitisi u dječjoj dobi
- 09:15-09:20 Felina Anić, Tatjana Zekić, Mladen Defranceschi, Srđan Novak
Pojava IgA nefropatije u bolesnika s abdominalnim oblikom Henoch-Schönleinove purpore uspješno liječena mikofenolat mofetilom - prikaz bolesnika
- 09:20-09:25 Joško Mitrović, Ivica Horvatić, Vesna Sredoja Tišma, Jadranka Morović-Vergles
Glomerulonefritis u Henoch-Schönleinovoj purpuri - prikaz bolesnice
- 09:25-09:40 Jadranka Morović-Vergles, Silva Pukšić, Ana Gudelj Gračanin
Vaskulitisi velikih krvnih žila
- 09:40-09:45 Dijana Perković, Sandra Breko, Daniela Marasović Krstulović, Katarina Borić, Dušanka Martinović Kaliterna
Miješana krioglobulinemija - prikaz bolesnice
- 09:45-09:50 Katarina Šarić, Adriana Šemper, Felina Anić, Tatjana Zekić, Mladen Defranceschi, Srđan Novak
Kliničke manifestacije, dijagnoza i liječenje bolesnika s temporalnim arteritisom u KBC-u Rijeka
- 09:50-10:00 **Rasprava**
- 10:00-10:30 **Stanka**
- 10:30-10:40 Ilza Salamunić, Dušanka Martinović Kaliterna
Laboratorijska dijagnostika ANCA-vaskulitisa
- 10:40-10:50 Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus, Roberta Višević, Nela Šustić, Ivana Kovačević, Dražen Bedeković
Krioglobulinemija u paraneoplastičnom sindromu - prikaz bolesnika
- 10:50-10:55 Ivan Marković, Melanie-Ivana Čulo, Ana Gudelj Gračanin, Jadranka Morović-Vergles
Aortitis u sistemskom eritemskom lupusu - prikaz bolesnice
- 10:55-11:10 Dušanka Martinović Kaliterna, Ivanka Marinović, Ilza Salamunić
Vaskulitisi povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA)
- 11:10-11:15 Anamarija Sutić, Ana Gudelj Gračanin, Melanie-Ivana Čulo, Jadranka Morović-Vergles
Pravovremenom dijagnozom i liječenjem mikroskopskog poliangiitisa do očuvanja funkcije zahvaćenog organa
- 11:15-11:20 Tatjana Zekić, Felina Anić, Mladen Defranceschi, Srđan Novak
Mononeuritis multipleks i eozinofilni pleuralni izljev kao prva manifestacija Churg-Straussova sindroma
- 11:20-11:35 Srđan Novak
Liječenje vaskulitisa
- 11:35-11:45 **Rasprava**
- 12:00-13:30 **Roche simpozij**
Rituksimab i tocilizumab - novosti u liječenju
- 13:30-15:00 **Ručak i odmor**
- 14:00-18:00 **Prijava sudionika**
- 15:00-16:30 **UZ radionica**
Moderatori: Nadica Laktašić Žerjavić, Miroslav Mayer, Porin Perić
Instruktori: Mislav Cerovec, Tatjana Kehler, Kristina Kovač Durmiš, Tomislav Nemčić, Silva Pukšić
- 15:00-16:30 **Slobodna priopćenja i rasprava**
Moderatori: Zoja Gnjidić, Suada Mulić-Bačić
Višnja Prus, Jasminka Milas-Ahić, Roberta Višević, Ivana Kovačević, Dražen Bedeković
Reumatska polimijalgija - prikaz bolesnice

Tea Schnurrer-Luke Vrbanić, Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar, Porin Perić, Đurđica Babić-Naglić

Prognostička vrijednost HLA B27 antigena u reumatoidnom artritisu

Doris Stamenković, Endi Radović, Marina Bodul, Tea Schnurrer-Luke Vrbanić

RAPID 3 - praktičan i pouzdan alat za evaluaciju aktivnosti bolesti u bolesnika s upalnom reumatskom bolesti zglobova

Daniela Lončar, Suada Mulić-Bačić, Zumreta Kušljugić,

Ahmed Hujdurović, Esad Brkić, Denis Mršić, Drago Antić, Mario Križić

Kardiovaskularni morbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritisom

Suada Mulić-Bačić, Humera Porobić-Jahić

Virusni artritis - prikaz bolesnika

Šahza Kikanović, Nedima Kapidžić-Bašić, Asja Hotić-Hadžiefendić

Radiološke promjene na vratnoj kičmi i atlanto-aksijalnom zglobu u bolesnika s reumatoidnim artritisom

16:30-17:00 **Stanka**

17:00-17:30 **Servier simpozij**

Stroncijev ranelat

17:30-18:00 **Razgledavanje postera**

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić

Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedesetorice bolesnika s psorijatičnim monoartritisom

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić

Kvalitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedeset bolesnica sa simetričnim psorijatičnim poliartritisom

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić

Kvalitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedesetorice bolesnika s psorijatičnim spondilitisom

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić

Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u dvadeset bolesnica s reaktivnim spondiloartritisom

Ivanka Marinović, Dinko Pivalica, Ela Škorić, Mirela Stipić, Ivana Šegvić

Mortonova metatarzalgija - prikaz bolesnice

Diana Balen, Tomislav Nemčić, Tatjana Kehler, Frane Grubišić,

Valentina Matijević, Velimir Šušak, Štefanija Opalin, Simeon Grazio

Učinak biomagnetoterapije na bol i funkciju u bolesnika s osteoartritisom šaka

Boris Karanović, Dubravka Bosnić, Ranka Štern Padovan, Mario Lušić, Mate Trogrlić, Branimir Anić

PET/CT u procjeni uspješnosti liječenja periaortitisa - prikaz bolesnice

Boris Karanović, Miroslav Mayer, Andrea Vukić-Dugac,

Maja Baretić, Marijana Ćorić, Mario Laganović, Branimir Anić

Sarkoidoza i akutno bubrežno zatajenje - prikaz bolesnice

18:00-18:30 **Berlin-Chemie Menarini simpozij**

Febuksostat

18:30 **Slobodno vrijeme**

Subota ♦ 19. listopada 2013.

08:00-10:00 **Prijava sudionika**

08:30-11:45 **Izvanzglobni reumatizam**

Moderatori: Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Tatjana Kehler

Đurđica Babić-Naglić

Tendinopatija

Simeon Grazio

Najčešći klinički entiteti lokaliziranog izvanzglobnog reumatizma

Porin Perić

Kompleksni regionalni bolni sindrom - patofiziologija, klinička slika i liječenje

Tatjana Kehler

Miofascijalni bolni sindrom

Tonko Vlak, Dinko Pivalica, Jure Aljinović

Načela liječenja izvanzglobnih reumatskih bolesti- terapijske dvojbe i postupnici liječenja

10:00-10:30

Stanka

10:30-11:45

Usmena priopćenja

Kristina Kovač Durmiš, Đurđica Babić-Naglić,

Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar, Porin Perić

Sindrom bolnog ramena u ultrazvučnoj ambulanti

Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić, Nikolino Žura,

Marija Jovanovac, Narcisa Mandić-Cafuta, Đurđica Babić-Naglić

Terapijski ultrazvuk u liječenju simptomatskog kalcificirajućeg tendinitisa ramena

Davorin Šakić, Vjekoslava Amerl Šakić, Vesna Potočki Rukavina, Goran Prodanović

Medijalni i lateralni epikondilitisi lakta u ambulanti fizijatra kroz godinu dana

Melita Uremović, Lidija Fumić-Dunkić, Renata Budić

Križobolja - sindrom m. piriformisa - prikaz bolesnice

Vesna Budišin

Sindrom bolne prepone - prikaz bolesnika

Mario D. Cordero, Ognjen Čulić

Fibromijalgija - terapijski učinak koenzima Q10

12:00-13:00

MSD simpozij

Golimumab

13:00-15:00

Ručak i odmor

15:00-16:30

Mlada reumatologija

Moderatori: Frane Grubišić, Miroslav Mayer, Silva Pukšić

Frane Grubišić, Simeon Grazio, Đurđica Babić-Naglić, Jadranka Morović-Vergles,

Branimir Anić, Tatjana Kehler, Srđan Novak, Porin Perić, Marino Hanih,

Ana Gudelj Gračanin, Nikolina Ljubičić-Marković

Učinkovitosti i sigurnosti primjene TNF- α inhibitora

u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i totalnom spinalnom ankilozom u Hrvatskoj

- jednogodišnje praćenje

Ines Doko, Frane Grubišić, Tomislav Nemčić, Valentina Matijević,

Diana Balen, Velimir Šušak, Mirela Pešorda Pešić, Nina Krklec, Simeon Grazio

Usporedba broja bolnih i otečenih zglobova samoocjenom i ocjenom od strane liječnika

u bolesnika s reumatoidnim artritismom - preliminarni rezultati

Krešimir Rukavina, Mislav Cerovec, Branimir Anić

Trudnoća u bolesnice s reumatoidnim artritismom liječene metotreksatom i infliksimabom

- prikaz bolesnice

Goran Šukara, Marija Bakula, Marko Barešić, Dubravka Bosnić,

Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Mirna Sentić, Nada Čikeš, Branimir Anić

Zašto prekidamo terapiju biološkim lijekom

- retrospektivna analiza 249 bolesnika tijekom 7 godina

Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Tanja Ćorić, Branimir Anić

Uzroci smrti 103 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom - retrospektivna analiza

obrazaca za prijavu smrti bolesnika u Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2009. godine

Jelena Stojanović, Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Branimir Anić

Osobitosti tuberkuloze u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom

Ljiljana Smiljanić Tomičević, Dubravka Bosnić, David Ozretić, Mirna Sentić, Branimir Anić
**Kada misliti na izolirani vaskulitis CNS-a u bolesnika s neurološkim smetnjama
- prikaz bolesnika**

Gordana Ivanac, Mislav Čavka, Jelena Lončarević, Dubravka Srdoč,
Melanie-Ivana Čulo, Ana Gudelj Gračanin, Ljubica Matijević-Mašić,
Joško Mitrović, Boris Brkljačić, Jadranka Morović-Vergles

**Rezultati usporedbe STIR i T1 FS s kontrastnim sredstvom sekvencija
kod magnetske rezonancije sakroilijakalnih zglobova**

Kristina Kovač Durmiš, Đurđica Babić-Naglić, Ivana Pavlić-Renar,
Maja Baretić, Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar

Tjelesna aktivnost bolesnika sa šećernom bolesti tip 1

16:30-17:00 **Stanka**

17:00-17:30 **Pliva simpozij**

Rizedronat i alfa kalcidol

17:30-18:30 **Slobodna priopćenja i rasprava**

Moderatori: Marija Glasnović, Srđan Novak

Šekib Sokolović, Samir Mehmedagić

Sindrom SAPHO

Davorka Rosić, Gordana Kokanović, Zoja Gnjidić

Giht i komorbiditet u polikliničkoj praksi

Katica Boček, Iva Žagar, Kristina Vujinović-Poduje, Nadica Laktašić-Žerjavić, Đurđica Babić-Naglić

Povezanost celijakije i reumatskih bolesti - prikaz bolesnika

Simeon Grazio, Frane Grubišić, Hana Skala Kavanagh, Ines Doko, Adelmo Šegota

ASAS indeks zdravlja - prijevod na hrvatski jezik

i preliminarni rezultati razvoja specifične mjere za aksijalni spondiloartritis

Simeon Grazio, Ines Doko, Ralph Zitnik, Frane Grubišić

Elektrostimulacija vagalnog živca u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom

- naši rezultati do 84. dana studije

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

**Mišićno-koštani ultrazvuk u praćenju učinkovitosti intraartikularne primjene infliksimaba
u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom**

Mandica Vidović, Marija Perica, Lovro Lamot, Maja Zaninović,

Lana Tambić Bukovac, Miroslav Harjaček

Probiotik VSL-3 kao adjuvantna terapija u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritisom

Porin Perić, Kristina Kovač Durmiš, Đurđica Babić-Naglić, Marijana Pervan,

Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar, Mirjana Kujundžić Tiljak, Sanja Švarc Janjanin

Muskuloskeletni ultrazvuk šaka i stopala u bolesnika sa seropozitivnim poliartralgijsima

- moguća uloga u promjeni terapijske odluke

18:30-19:00 **Abbott simpozij**

Ibuprofen

21:00-24:00 **Svečana večera**

Nedjelja ♦ 20. listopada 2013.

10:00-12:00 **Posjet Muzeju Ivana Meštrovića**

SASTANAK PREDSTAVNIKA UDRUGA BOLESNIKA

Petak ♦ 18. listopada 2013.

- 14:00-15:30 **Prijava sudionika**
- 15:30-15:45 **Pozdravna riječ**
Đurđica Babić-Naglić, Simeon Grazio, Nenad Horvat, Jadranka Delija
- 15:45-19:00 **Usmena priopćenja**
Moderatori: Jadranka Delija, Simeon Grazio, Nenad Horvat
- 15:45-16:05 Zoja Gnjidić
Ciljevi i očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda
- 16:05-16:25 Frane Grubišić
Pridržavanje preporuka za liječenje
- 16:25-16:45 **Stanka**
- 16:45-16:55 Antun Jović
Priprema i očekivanje bolesnika od reumatološkog pregleda i pridržavanje preporuka i uputa za liječenje - osobni pogled
- 16:55-17:05 Antun Andreić
Pridržavanje preporuka i uputa za liječenje
- 17:05-17:15 Jadranka Delija, Đurđica Marinac
Priprema i očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda
- 17:15-17:25 Jadranka Brozd
Pridržavanje preporuka i uputa za liječenje - pogled bolesnika sa sklerodermijom
- 17:25-17:35 Goran Ivanišević
Očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda - pogled liječnika
- 17:35-18:00 **Rasprava**
- 18:00-18:15 **Stanka**
- 18:15-18:30 Nenad Horvat, Jadranka Delija, Simeon Grazio
“Živjeti s reumatoidnim artritisom” - nova brošura za bolesnike
- 18:30-18:45 Nenad Horvat
Anketa “Joint to fight against RA”
- 18:45-19:00 Simeon Grazio
Biološka monoterapija - učinkovit i siguran način liječenja reumatoidnog artritisa
- 19:00-19:30 **Rasprava i zaključci**

24. EDUKACIJSKI TEČAJ ZA MEDICINSKE SESTRE I FIZIOTERAPEUTE

Split ♦ 17.-20. listopada 2013.

Organizatori

Hrvatska udruga medicinskih sestara

Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji

Hrvatski zbor fizioterapeuta - Reumatološko društvo

Organizacijski odbor

Ana Obidić, Vesna Barbarić, Nada Ivrlač

Četvrtak ♦ 17. listopada 2013.

- 17:00-19:00 **Prijava sudionika**
19:00-19:15 **Otvorenje Kongresa**
19:15-20:00 **Predavanje u spomen Drage Čopa**

Petak ♦ 18. listopada 2013.

- 08:00-13:00 **Prijava sudionika**
09:15-13:30 **Usmena priopćenja**
Moderatorice: Ana Obidić, Vesna Barbarić, Nada Ivrlač
09:15-09:45 Branka Rimac
Rukovođenje obilaskom
09:45-10:15 Nada Ivrlač, Danijela Golub
Timski rad u zdravstvu
10:15-10:35 Branka Rimac
Kako može pomoći motivacijski razgovor?
10:35-10:55 Ana Obidić, Ružica Čehulić
Važnost prehrane kod upalnih reumatskih bolesti
10:55-11:15 Josipa Kaurić, Sandra Mileković
Proces zdravstvene njege
11:15-11:30 **Stanka za okrijepu**
11:30-11:50 Vesna Barbarić, Julijana Tenodi Maraković
Zdravstvena njega oboljelih od vaskulitisa
11:50-12:10 Perinka Dabić, Ivanka Jakovac
Zdravstvena njega u oboljelih od vaskulitisa
12:10-12:30 Ana Borzić, Iva Perčin, Ana Cvitanić
Vaskulitis u bolesnika liječenih na Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split od siječnja 2010. do lipnja 2013. godine

- 12:30-12:50 Ružica Valent, Vesna Pithard, Ivančica Klaus
Vasculitis allergica leukocytoclastica - uloga medicinske sestre
- 12:50-13:10 Josipa Kaurić, Sandra Mrmić, Jasminka Godinić
Izvanzglobni reumatizam
- 13:10-13:30 Renata Tomić, Marica Čargonja
Učestalost respiratornih tegoba u osoba s invaliditetom
- 13:30-13:50 **Rasprava i zaključci**
- 13:50-15:00 **Ručak i odmor**
- 15:00-16:40 **Usmena priopćenja**
Moderatorice: Nevenka Rihtarić, Mateja Znika
- 15:00-15:20 Iva Žagar
Bolno rame ili prenesena bol?
- 15:20-15:40 Nevenka Rihtarić
Kompleksni regionalni bolni sindrom
- 15:40-16:00 Iva Lončarić, Martina Rilović
Kalcificirajuće tendinopatije u ramenu - učinkovitost ESWT-a
- 16:00-16:20 Nikolino Žura, Nevenka Rihtarić, Marija Jovanovac, Josip Draženović
Mobilizacija ramenog zgloba u liječenju izvanzglobnog reumatizma
- 16:20-16:40 Mateja Znika, Iva Šklempa Kokić, Martina Varjačić
Fizioterapijski postupci u bolesnika s lateralnim epikondilitisom
- 16:40-17:00 **Rasprava i zaključci**

Subota ♦ 19. listopada 2013.

- 08:00-10:00 **Prijava sudionika**
- 09:00-13:30 **Usmena priopćenja**
Moderatori: Verica Oreščanin, Iva Perčin, Marica Petričević
- 09:00-09:30 Verica Oreščanin
Monoterapija u reumatologiji
- 09:30-10:00 Vesna Barbarić
Prezentacija upitnika - metotreksat
- 10:00-10:30 **Stanka za okrijepu**
- 10:30-13:00 Inka Miškulin
Antistres radionica
- 13:00-13:30 **Zaključci**
- 13:30-15:00 **Ručak i odmor**
- 15:00-15:30 **Skupština**
- 21:00-24:00 **Svečana večera**

Nedjelja ♦ 20. listopada 2013.

- 10:00-13:00 **Povratak u Zagreb**

Boris Vucelić

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Upalne bolesti crijeva

Inflammatory bowel disease

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Boris Vucelić, FRCP, FAGC, FACP
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
boris.vucelic@zg.t-com.hr

Sažetak

Upalne bolesti crijeva su heterogena skupina upalnih bolesti karakterizirane kroničnom imunom aktivacijom i upalom gastrointestinalnog trakta praćene brojnim ekstraintestinalnim komplikacijama.

Dvije najvažnije forme bolesti su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis s brojnim fenotipovima. Patogeneza bolesti je još uvijek nejasna.

Dijagnostički i terapijski pristup je vrlo kompleksan i zahtijeva dobro poznavanje tijeka i komplikacija bolesti i terapije.

U ovom radu je prikazana sadašnja terapijska strategija s posebnim naglaskom na važnost procesa mukoznog cijeljenja te analiza saznanja o mjestu biološke terapije u liječenju IBD.

Ključne riječi

upalne bolesti crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is heterogenous group of inflammatory disorders characterized by chronic immune activation and inflammation of the gastrointestinal tract, associated with numerous extraintestinal manifestations.

Two most important forms are Crohn's disease and ulcerative colitis with several phenotypes. Etiopathogenesis of IBD is still unknown.

Diagnostic and therapeutic approach of IBD is very complex and requires excellent knowledge of the clinical course and complications of the disease itself and therapy.

The paper provides present therapeutic strategy with emphasis on the importance of mucosal healing and analysis of present knowledge of the role of biologics in the therapy of IBD.

Keywords

inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease

Definicije

Idiopatske upalne bolesti crijeva (eng. *inflammatory bowel disease* - IBD) su genetski, imunološki i histopatološki heterogena skupina upalnih bolesti karakteriziranih kroničnom ili relapsnom imunom aktivacijom i upalom u gastrointestinalnom traktu. Spektar IBD čine ulcerozni kolitis (UK), Crohnova bolest (CB) i neklasificirana upalna bolest crijeva, a u širem smislu i mikroskopske kolitide, dakle limfocitni i kolagenozni kolitis.

Dvije glavne forme bolesti, UK i CB, imaju slične kliničke i epidemiološke karakteristike što ukazuje na sličnost u etiopatogenezi koja je još uvijek nejasna. UK karakterizira kontinuirana kronična upala sluznice rektuma i kolona s kliničkim tijekom obilježenim periodima remisije i relapsa bolesti. CB je kronična upalna bolest crijeva koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa. Karakterizirana je transmuralnošću upale i diskontinuitetom upalnih promjena. Razlikujemo tri osnovna fenotipa Crohnove bolesti: upalni (luminalni) fenotip, stenozirajući fenotip i penetrirajući (fistulirajući) fenotip (1). Simptomatologija bolesti ovisi o zahvaćenosti pojedinih segmenata probavnog trakta. Tijek

bolesti je karakteriziran periodima aktivnosti i remisije bolesti (bilo spontane ili inducirane terapijom).

IBD u nekih bolesnika ne zadovoljava uobičajene kriterije za UK ili CB te tada govorimo o neklasificiranoj upalnoj bolesti crijeva (eng. *IBD unclassified* - IBDU). Nedeterminirani kolitis (eng. *indeterminate colitis* - IC) je termin koji je rezerviran za patologe koji tako opisuju promjene u reseciranim kolonima s karakteristikama obje bolesti (2,3). Dijagnoza IBDU može se, bar inicijalno, odnositi na gotovo 10-15% slučajeva IBD u slučaju kolektomije u bolesnika s teškim kolitisom sa ili bez toksičnog megakolona, gdje intenzivna destrukcija i krvarenja uz relativno malo upalnih promjena mogu izbrisati karakteristične promjene za UK ili CB. Danas je termin IBDU evoluirao i koristi se kod kroničnog kolitisa gdje se dijagnoza UK ili CB ne može sa sigurnošću postaviti ni nakon ponavljanih kolonoskopija i biopsija ili nakon kolektomije. Većina bolesnika s IBDU vremenom se reklasificira kao UK ili rjeđe CB. Klinička važnost IBDU je u implikacijama te dijagnoze glede izbora terapije te izbora tipa kirurške intervencije.

Procjena bolesti

Klinički pristup bolesniku s IBD uključuje nekoliko važnih koraka: postavljanje dijagnoze, definiranje fenotipa bolesti, ocjenu proširenosti i aktivnosti bole-

sti, detekciju ekstraintestinalnih manifestacija, ocjenu tijeka bolesti te ocjenu djelotvornosti ranije korištene terapije.

Ulcerozni kolitis

Proširenost

UK ocjenjuje se prema Montrealskoj klasifikaciji i to tako da se opiše maksimalna makroskopska ekstenzija bolesti kod kolonoskopije (4). Kategorije su proktitis (E1), lijevostrani kolitis (E2) (bolest distalno od lijenalne fleksure, raniji termin - distalni kolitis) i ekstenzivni kolitis (E3) (bolest proširena proksimalno od lijenalne fleksure uključujući pankolitis). Važna je dob početka bolesti (A1: <16; A2: 16-40; A3: >40 godina) budući da je pojava bolesti prije 16. godine života povezana s agresivnijim oblikom bolesti (5).

Aktivnost

Aktivnost bolesti se obilježava kao remisija, blaga bolest, umjerena bolest i teška bolest a procjenjuje se pre-

ma kliničkim kriterijima i procjeni endoskopske aktivnosti (6). Termin teški kolitis preferira se u odnosu na termin fulminantni kolitis. Toksični megakolon se definira kao totalna ili segmentalna neopstruktivna dilatacija kolona na $\geq 5,5$ cm udružena sa sistemnom toksičnošću. Učestalost toksičnog megakolona je 5% u skupini bolesnika koji su hospitalizirani s akutnim teškim kolitisom. Aktivnost prema kliničkim kriterijima ocjenjuje se po Truelove Witts indeksu (7), a u procjeni endoskopske aktivnosti koristimo indeks po Baronu (8). Za ukupnu procjenu aktivnosti i proširenosti bolesti koristi se Mayo kliničko-endoskopski indeks (9,10).

Crohnova bolest

Proširenost

Proširenost bolesti se ocjenjuje montrealskom revizijom Bečke klasifikacije, gdje se uz dob i lokalizaciju bolesti naglašava predominantni fenotip bolesti (4). Lokalizirana Crohnova bolest se definira kao bolest koja zahvaća ukupno manje od 30 cm crijeva, dok ekstenzivna Crohnova

bolest zahvaća više od 100 cm crijeva (bilo samo jedan zahvaćeni segment ili zbroj diskontinuiranih segmenata).

Aktivnost

Aktivnost bolesti se klinički najčešće ocjenjuje s CDAI (eng. *Crohn's Disease Activity Index*) (10,11). Kako bolesnici s perianalnom bolešću mogu imati nizak CDAI, to se

za ocjenu aktivnosti perianalne bolesti koristi PDAI (eng. *Perianal Disease Activity Index*) (12). Klinička remisija bolesti se definira kao CDAI <150. Aktivnost bolesti se definira kao blaga bolest (CDAI 150-220), umjereno teška bolest (CDAI 220-450) i teška bolest (CDAI >450). Endoskopska aktivnost bolesti ocjenjuje se pomoću tri indeksa: CDEIS (eng. *Crohn's Disease Endoscopic In-*

dex of Severity) (13), SES-CD (eng. *Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's Disease*) (14) i indeksa postoperativnog recidiva bolesti na neoterminalnom ileumu (eng. *Rutgeerts Score*) (15) u bolesnika s ilealnom ili ileokoličnom lokalizacijom Crohnove bolesti koji su podvrgnuti kirurškoj resekciji s ileokoloničkom anastomozom.

Ekstraintestinalne manifestacije (EIM)

Upalne bolesti crijeva su praćene brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama koje se javljaju u 35-40% bolesnika. Češće EIM su prikazane u tablici. Neke od tih manifestacija vezane su za kliničku aktivnost bolesti (periferna artropatija, nodozni eritem, episkleritis, aftozni stomatitis) dok druge imaju tijekom neovisan o trenutnoj aktivnosti bolesti (pyoderma gangrenosum, uveitis, aksijalna artropatija, primarni sklerozirajući kolangitis). Ekstraintestinalne manifestacije koje prate aktivnost bolesti liječe se u pravilu terapijom crijevne bolesti, dok one koje ne prate aktivnost osnovne bolesti zahtijevaju specifičnu terapiju.

Periferna artropatija se klasificira kao tip I i II. gdje je tip I povezan s aktivnošću crijevne bolesti. Tip I zahvaća do pet zglobova, predominantno velikih (koljena, skočni zglobovi, kukovi, laktovi, rameni zglobovi), tipično je akutan, asimetričan i kratkotrajan. Javlja se u 4-15% bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Tip II je poliartrikularan i zahvaća male zglobove šake, neovisan je o tijeku crijevne bolesti i javlja se u 2-3% bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Bolne zglobove ovog tipa treba razlikovati od artralgijskih uzrokovanih uzimanjem kortikosteroida ili od osteonekroze vezane uz kortikosteroide. Periferna artropatija se uz terapiju osnovne crijevne bolesti liječi nesteroidnim antireumaticima, lokalnom aplikacijom kortikosteroida, sulfasalazinom i fizikalnom terapijom.

Aksijalna artropatija uključuje sakroiliitis i spondilitis. Neovisno o boli, radiološki se sakroiliitis može naći u 25-50% bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Učestalost spondilitisa u svih bolesnika s IBD je 4-10%. HLA-B27 pozitivitet se nalazi u 25-75% bolesnika s IBD i spondilitisom te u 7-15% bolesnika sa izoliranim sakroiliitisom. Liječenje aksijalnih artropatija provodi se liječenjem osnovne bolesti uz fizikalnu terapiju i nesteroidne protuupalne lijekove, te u refraktornim slučajevima s anti-TNF lijekovima. Sulfasalazin, metotreksat i azatioprin su neučinkoviti u liječenju aksijalnih artropatija.

Pyoderma gangrenosum je karakterizirana dubokim ekskavirajućim ulceracijama koje sadrže purulentni sterilni materijal, a javljaju se na mjestima traume (fenomenom patergije). Mogu se javiti bilo gdje na tijelu, no najčešće na potkoljenicama i uz stome. Prevalencija ovih lezija u IBD je 0,6-2,1%. Cilj terapije je brzo ci-

jeljenje. Osnova terapije je imunosupresija, gdje se najčešće koriste kortikosteroidi kao prva linija terapije te kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus) i anti-TNF lijekovi kod slučajeva gdje izostane brzi odgovor na kortikosteroide.

Tablica. Češće ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva

Kutane/oralne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> ■ aftozni stomatitis ■ oralne ulceracije ■ erythema nodosum ■ pyoderma gangrenosum ■ Sweet sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoz)
Očne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> ■ episkleritis ■ uveitis, iritis ■ konjuktivitis ■ retinalna vaskularna bolest
Hepatobilijarne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> ■ primarni sklerozirajući kolangitis ■ kolangiokarcinom ■ autoimuni hepatitis ■ steatoza jetre ■ žučni kamenci
Muskuloskeletne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> ■ ankilozantni spondilitis ■ periferna artropatija ■ sakroileitis ■ osteoporoza
Hematološke manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> ■ anemija kronične bolesti ■ sideropenična anemija ■ megaloblastična anemija ■ autoimuna hemolitička anemija ■ hiperkoagulabilno stanje ■ leukocitoza i trombocitoza ■ leukopenija i trombocitopenija
Genitourinarne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> ■ hidronefroza ■ oksalatni i urični kamenci ■ renalna amiloidoza ■ glomerulonefritis, membranozna nefropatija ■ edem vulve i penisa

Erythema nodosum se najčešće nalazi na ekstenzornim površinama ekstremiteta, osobito pretibijalno, gdje pojava ovih lezija prati aktivnost crijevne bolesti. Prevalencija nodoznog eritema u IBD je 4,2-7,5% u IBD, češće kod Crohnove bolesti nego kod ulceroznog kolitisa. Liječenje nodoznog eritema u kontekstu upalnih bolesti crijeva temelji se na liječenju osnovne bolesti. Uobičajena je upotreba sistemskih kortikosteroida. U refraktornim slučajevima ili učestalim relapsima nodoznog eritema mogu se koristiti i anti-TNF lijekovi.

Episkleritis i uveitis su najčešće očne manifestacije upalnih bolesti crijeva. Episkleritis se može spontano povući, no obično dobro reagira na terapiju osnovne bolesti i na lokalnu aplikaciju kortikosteroida i nesteroidnih antireumatika. Uveitis je rjeđa očna manifestacija IBD no može imati mnogo ozbiljnije posljedice. Obično je bilateralan, a bolesnici se tuže na bol u očima, fotofobiju, zamućen vid i glavobolju. Postoji rizik gubitka vida tako da bolesnike treba promptno uputiti oftalmologu. Uobičajena inicijalna terapija su kortikosteroidi a u slučaju rezistencije na kortikosteroide koriste se anti-TNF lijekovi.

Terapijska strategija

Osnovni ciljevi terapije upalnih bolesti crijeva su brza kontrola simptoma, brzo postizanje remisije te održavanje stabilne remisije. Takvim se pristupom nastoji spriječiti progresivna destrukcija tkiva i razvoj komplikacija, što onda rezultira smanjenim brojem hospitalizacija i operacija, poboljšanjem kvalitete života i prevencijom invaliditeta. Tradicionalni tzv. "step-up" pristup karakterizira korištenje terapije s najmanjom toksičnosti u ranoj fazi bolesti, dok se slijedeća terapija dodaje zbog nedostatka odgovora ili zbog toksičnosti prethodne terapije. Takav se pristup pokazao potpuno neadekvatnim jer je omogućavao progresiju bolesti i razvoj komplikacija, o čemu svjedoči potreba za čestim operacijama, osobito u slučaju CB. Loši rezultati takvog pristupa nalagali su prije svega optimizaciju klasične terapije što se nastojalo postići uvođenjem tzv. "time-bound" algoritama koji obvezuju da se djelotvornost neke terapije mora potvrditi u točno određenim terminima: za preparate 5-ASA je to nakon 4-8 tjedana, za sistemne steroide nakon 2-4 tjedna, a za imunomodulatore (azatioprin, metotreksat) nakon 16-24 tjedna (16). Time se izbjegava nepotrebno dugotrajno davanje nedjelotvornih lijekova sa značajnim nuspojavama. Pojava biološke terapije predstavljala je značajan napredak jer smo po prvi puta dobili lijekove koji mogu promijeniti prirodni tijek bolesti, što se očituje postizanjem dugotrajne stabilne remisije bez kortikosteroida te prevencijom progresivne destrukcije tkiva s posljedičnom smanjenom potrebom za kirurškim intervencijama i hospitalizacijama uz značajno poboljšanje kvalitete života i radne sposobnosti. U tom se kontekstu

Primarni sklerozirajući kolangitis je najvažnija hepatobilijarna komplikacija i javlja se u 3% bolesnika s IBD. Radi se o kroničnoj upali bilijarnog stabla progresivnog karaktera koja rezultira fibrozom, stenozama bilijarnih vodova, cirozom jetre i zatajenjem jetre uz visoki rizik razvoja kolangiokarcinoma i karcinoma kolona. Bolest napreduje neovisno o aktivnosti IBD. Terapija ursodeoksiholnom kiselinom usporava razvoj bolesti, stenozu se rješavaju endoskopskim dilatacijama i stentovima, a zatajenje jetre transplantacijom jetre.

Tromboembolije različitih lokalizacija su česte i vrlo opasne komplikacije upalnih bolesti crijeva. Brojni su razlozi hiperkoagulabilnog stanja poput trombocitoze, povišenog fibrinogena, povišenih faktora V i VIII, sniženih koncentracija antitrombina III, proteina C i S te povišene incidencije mutacija faktora V Leiden. Deficit MTHFR (metilenetetrahidrofolat reduktaza) udružen s deficitom folata i vitamina B12 vezan je uz hiperhomocistinuriju koja predisponira za trombozu. Tromboze se liječe antikoagulantnom terapijom što samo vrlo rijetko dovodi do gastrointestinalnog krvarenja.

dokazala djelotvornost anti-TNF lijekova nizom kontroliranih studija. (17,18,19,20,21,22,23,24,25).

U Republici Hrvatskoj su trenutno dostupna dva biološka lijeka za liječenje IBD-infliximab i adalimumab. Oba su anti-TNF lijekovi. Podjednake su učinkovitosti i sličnog spektra nuspojava. Odluka o primjeni pojedinog lijeka ovisi o dostupnosti, načinu primjene, preferencijama bolesnika (intravenska vs. subkutana primjena) te cijeni (26).

Sve analize terapijske strategije jasno pokazuju da djelotvornu terapiju treba uključiti što ranije, prije pojave lokalnih i sistemskih komplikacija. Takav pristup podupire i spoznaja da su rana i kasna upalna bolest crijeva imunološki različite bolesti. Stoga je prihvaćen tzv. akcelirani "step-up" pristup što znači da se ne oklijeva predugo s eskaliranjem terapije koristeći najdjelotvornije lijekove, uključujući anti-TNF lijekove. Takozvani "top-down" pristup, dakle započinjanje terapije odmah s najdjelotvornijim lijekovima (anti-TNF lijekovima) se za sada ne koristi, prije svega stoga što se u najranijim fazama bolesti ne mogu sa sigurnošću identificirati bolesnici koji će imati progresivni tijek bolesti te stoga postoji opasnost da nepotrebno liječimo s anti-TNF lijekovima nekoga s blagom bolesti. Ključni element današnje terapijske strategije je brzo postizanje tzv. duboke remisije, pod čime podrazumijevamo kliničku, laboratorijsku i endoskopsku remisiju odnosno mukozno cijeljenje. Najveći utjecaj na tijek bolesti imat ćemo ako primijenimo djelotvornu terapiju u ranoj fazi bolesti prije razvoja komplikacija, što podrazumijeva ranu dijagnozu i dobru procjenu bo-

lesti s identifikacijom parametara koji ukazuju na agresivnost bolesti. Istovremeno se nadamo da će se ranom i

djelotvornom kontrolom upalnog procesa smanjiti rizik kolorektalnog karcinoma u bolesnika s IBD.

Mukozno cijeljenje

Važnost mukoznog cijeljenja

Mukozno cijeljenje je najvažniji cilj u terapiji IBD. Strukturna osnova mukoznog cijeljenja je postizanje intaktne funkcije crijevnog epitela kao intestinalne barijere koja sprečava translokaciju komenzalnih bakterija u sluznicu i submukozu sa rezultirajućom aktivacijom imunih stanica. Mukozno cijeljenje treba promatrati kao inicijalni događaj u supresiji upale dubljih slojeva crijevne stijenke. Brojne studije su pokazale da mukozno cijeljenje korelira sa smanjenim rizikom relapsa, smanjenim rizikom za kirurški zahvat i smanjenim brojem hospitalizacija. U kontekstu IBD-a, sluzničko cijeljenje se odnosi na ocjenu endoskopske aktivnosti bolesti i obično se shvaća kao cijeljenje vidljivih ulceracija. Prag endoskopske remisije je kod Crohnove bolesti postavljen kao CDEIS <6 uz dodatne kriterije poput odgovora na terapiju (smanjenje CDEIS >5), kompletnu endoskopsku remisiju (CDEIS <3) i mukozno cijeljenje (odsutnost ulceracija). U slučaju ulceroznog kolitisa, mukozno cijeljenje se definira kao endoskopski subskor Mayo Clinic scorea od <1 (normalna sluznica ili gubitak vaskularnog crteža, no bez frijabilnosti sluznice). Bitno je, međutim, shvatiti da mukozno cijeljenje nije dokaz potpune kontrole upale, prije svega u slučaju transmuralne upale kakva je prisutna kod Crohnove bolesti, gdje sluznica čini samo 15% debljine crijevne stijenke. Stoga definiciju duboke remisije moramo nadopuniti verifikacijom histološkog cijeljenja i boljim uvidom u upalna zbivanja u dubljim slojevima crijevne stijenke. Danas se u tu svrhu sve više koriste sofisticirane endoskopske metode poput HD endoskopije, filter endoskopije, kromoendoskopije i konfokalne laserske endomikroskopije. Recentno je razvijen scoring sustav (Watson score) koji omogućava procjenu disfunkcije intestinalne barijere što bi moglo imati veliko značenje u predikciji relapsa (27). Procjenu transmuralnog upalnog procesa poboljšava korištenje biomarkera (CRP, laktoferin, fekalni kalprotektin) i slikovnih metoda (MR - enterografija, ultrazvuk).

Mehanizmi mukoznog cijeljenja

Ključna karakteristika upalnih bolesti crijeva je ponavljano oštećenje intestinalnog epitela (eng. *intestinal epithelial cell* - IEC) s disrupcijom funkcije intestinalne barijere (28,29). Oštećenja funkcije intestinalne barijere rezultiraju translokacijom komenzalnih bakterija u crijevnu stijenku što dovodi do indukcije nekontrolirane aktivacije T stanica i kronične intestinalne upale (30). Mukozno cijeljenje je kompleksan i sofisticirano reguliran proces koji rezultira oporavkom intestinalne barijere i supresijom intestinalne upale. On je ovisan o rav-

noteži migracije, proliferacije i funkcionalne diferencijacije IEC uz područje oštećenja sluznice.

U normalnim se okolnostima IEC stalno ljušte s vrha resica nakon njihove smrti. Stoga je za održavanje intestinalne homeostaze i prevenciju gubitka funkcije intestinalne barijere potrebna stalna kontrolirana proliferacija IEC. Strukturne i funkcionalne promjene intestinalne barijere u kontekstu IBD imaju negativan utjecaj na same IEC, na čvrste veze (eng. *tight junctions*) i adherentne veze (eng. *adherens junctions*), dezmozome, mucine i defenzine koji djeluju kao antibakterijski peptidi (31). Proliferacija IEC kontrolirana je faktorima rasta i solubilnim proteinima. Odmah po pojavi ozljede i erozija, susjedne IEC brzo migriraju u denudirano područje da bi uspostavili integritet barijere (restitucija epitela). Proliferacijom IEC se prekriva sluznički defekt. Daljnja diferencijacija IEC potrebna je za ponovno uspostavljanje mukozne barijere i epitelne funkcije. Taj proces je pod kontrolom regulatornih proteina (kemokini, npr. CXCR4, CXCL12), defenzina i brojnih faktora rasta poput TGF- α i TGF- β (eng. *transforming growth factor*), epidermalnog faktora rasta, faktora rasta fibroblasta (FGF), faktora rasta keratinocita (KGF), faktora rasta hepatocita (HGF) i nizom citokina (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-22).

Mnogi od tih proteina promoviraju restituciju epitelne stanice inducirajući povećanu produkciju centralnog regulatora epitelne restitucije a to je bioaktivni TGF- β . Mnogobrojni signalni putevi aktivirani u Panethovim stanicama, IEC i vrčastim stanicama doprinose cijeljenju sluznice. Procesu prirodene imunosti također doprinose restituciji epitela. Crijevna flora prepoznata od TLR2 i TLR4 u normalnim okolnostima kontrolira homeostazu IEC, tako da aktivacija tih receptora štiti sluznicu od ozljede. Primjerice, flagelin koji je TLR5 agonist štiti IEC od apoptoze inducirane bakterijama putem aktivacije NF- κ B signala. Isto tako, signalizacija putem TLR9 inducirana bakterijskim DNK doprinosi intestinalnoj homeostazi IEC (32). Tijekom procesa cijeljenja IEC primaju brojne signale iz okoliša putem faktora rasta, citokina i bakterijskih produkata. Ti faktori induciraju intracelularne signalne kaskade koje dovode do aktivacije ključnih faktora transkripcije u IEC poput NF- κ B i STAT-3. Taj hijerarhijski sustav favorizira cijeljenje intestinalnih lezija i esencijalan je za cijeljenje rane u sluzničkoj upali.

Kliničke konzekvence ultrastrukturnog, histološkog i endoskopskog mukoznog cijeljenja se tek trebaju definirati, no one impliciraju mehanizme koji su podložni farmakološkim manipulacijama. Tako se, primjerice, kod ulceroznog kolitisa ultrastrukturne promjene u sluzni-

kom cijeljenju mogu identificirati već unutar 4 tjedna od početka anti-TNF terapije.

Anti-TNF terapija dovodi do oporavka mikrovila, ojačanja epitelnih veza, oporavka strukturalnih promjena u mitohondrijima i Golgijevom aparatu, normalizacije formacije sluzi i smanjenja infiltracije mononuklearima (33). Anti-TNF terapija također inducira regulatorne makrofage i promovira cijeljenje ozljede u *in vitro* modelima (34). Nadalje, adalimumab, certolizumab pegol i infliksimab suprimiraju upalu i promoviraju cijeljenje sluznice blokadom TNFR2-posredovane rezistencije T stanica na apoptozu (35).

Mukozno cijeljenje u Crohnovoj bolesti

Terapija Crohnove bolesti je vrlo složena zbog kompleksnosti same bolesti. Terapijski plan treba uzeti u obzir lokalizaciju i proširenost bolesti, aktivnost bolesti te tijekom bolesti odnosno njen fenotip. Izbor lijekova determiniran je balansom između djelotvornosti lijeka i njegovih nuspojava, ranijim rezultatom liječenja nekim lijekom te prisustvom lokalnih i ekstraintestinalnih komplikacija. Stoga je jasno da se terapija kreira prema nekim općim principima, no istovremeno mora biti individualizirana. Naša terapijska strategija je bazirana na ECCO smjernicama koje se korigiraju svakih nekoliko godina tijekom konsenzus konferencija uzimajući u obzir nova iskustva i saznanja iz literature.

Terapijski pristup baziran na simptomima bio je dominantan u 90-im godinama prošlog stoljeća. Značenje prve studije u kojoj je u 19 bolesnika s teškim rekurentnim ileitisom postignuto mukozno cijeljenje azatioprinom u odsutnosti kortikosteroida u 73% bolesnika nije bilo inicijalno prepoznato (36). Pojava biološke terapije koja je donijela mogućnost visokog stupnja mukoznog cijeljenja dramatično je promijenila terapijsku strategiju, budući da se nizom kontroliranih studija dokazalo da anti-TNF terapija može u značajnom broju bolesnika brzo inducirati remisiju i održavati dugotrajnu remisiju bez kortikosteroida u uvjetima postignutog mukoznog cijeljenja (38,39,40,41). Pokušajmo sada analizirati dostupnu literaturu kao bismo objektivizirali takav pristup.

Kortikosteroidi imaju mali ili nikakav učinak u smislu mukoznog cijeljenja. Njima se ne može inducirati remisiju bolesti niti održavati remisiju. Dapače, terapija bez steroida prediktor je mukoznog cijeljenja što ukazuje na činjenicu da kortikosteroidi čak interferiraju s mukoznim cijeljenjem (40,42).

Azatioprin promovira mukozno cijeljenje no taj efekt varira u raznim studijama od 16% u SONIC studiji (38) do 80% u nekoliko manjih studija (43,44). Mukozno cijeljenje je često odgođeno zbog mehanizma djelovanja lijeka, tako da treba pažljivo analizirati trenutak u kojem su pojedine studije evaluirale mukozno cijeljenje. Niz studija je pokazalo da je mukozno cijeljenje inducirano azatioprinom povezano s održavanjem remisije.

Metotreksat je ispitivan u nekoliko malih studija iz kojih proizlazi da u nekih bolesnika može promovirati mukozno cijeljenje, no to je znatno rjeđe nego u slučaju azatioprina ili bioloških lijekova (45).

Biološka terapija se u brojnim studijama pokazala djelotvornom u postizanju mukoznog cijeljenja, no s različitim učestalošću. To se odnosi na infliksimab - ACCENT 1 (46), SONIC (38); adalimumab - EXTEND (36); certolizumab pegol - MUSIC (47) i natalizumab ($\alpha 4$ integrin antagonist) - ENACT-1 (48).

Enteralna prehrana u djece dovela je do mukoznog cijeljenja u 74% bolesnika u manjoj studiji (49) a taj se učinak potvrdio i u nekoliko pojedinačnih slučajeva. Ovakva ograničena iskustva zahtijevaju potvrdu u većim prospektivnim studijama.

Mukozno cijeljenje u ulceroznom kolitisu

Mukozno cijeljenje se već dugo postavlja kao cilj u terapiji ulceroznog kolitisa (50). Važnost mukoznog cijeljenja demonstrirana je u kohorti IBSEN od 513 bolesnika gdje je mukozno cijeljenje postignuto godinu dana nakon postavljanja dijagnoze signifikantno povezano s dugoročno nižim rizikom za kolektomiju (40), što je potvrđeno i u studijama ACT 1 i 2 (51). Važan aspekt mukoznog cijeljenja u UK je odnos mukoznog cijeljenja i karcinoma. Kohorta iz St. Mark's bolnice u Londonu je jasno pokazala da je teška i perzistentna upala udružena s rizikom za kolorektalni karcinom što bi značilo da bi djelotvorna antiupalna terapija mogla smanjiti rizik karcinoma (52). Dvije velike studije iz Francuske i Italije su potvrdile da dugotrajno uzimanje azatioprina uz mukozno cijeljenje značajno smanjuje rizik karcinoma kolona. (53,54).

Aminosalicilati: više studija je pokazalo da se s mesalazinom u višim dozama može postići mukozno cijeljenje u 32%-78% bolesnika (55,56,57,58).

Kortikosteroidi: za razliku od Crohnove bolesti, čini se da kortikosteroidi mogu inducirati mukozno cijeljenje u blažim oblicima UK neovisno o načinu davanja i preparatu (59). Taj se efekt, međutim, ne može postići u slučaju teških oblika ulceroznog kolitisa s ekstenzivnim dubokim ulceracijama (60). Dodatno treba naglasiti da se kortikosteroidi ne mogu koristiti kao terapija održavanja remisije.

Azatioprin: neke su studije pokazale mukozno cijeljenje uz azatioprin u 53%-69% nakon 6 mjeseci terapije (61,62), no čini se da su precijenile efekt lijeka, jer su kasnije prospektivne studije u kojima se azatioprin davao u kombinaciji sa infliksimabom pokazale cijeljenje s azatioprinom u 37% bolesnika (63). Stoga se može zaključiti da azatioprin inducira mukozno cijeljenje u polovine bolesnika nakon 6 mjeseci terapije, dok kombinirana terapija sa kortikosteroidima ili infliksimabom dovodi do bržeg mukoznog cijeljenja (64).

Ciklosporin se pokazao kao djelotvorniji od kortikosteroida u cijeljenju sluznice nakon 4 tjedna terapije (65).

Rano endoskopsko poboljšanje nakon 14 dana terapije udruženo je sa smanjenim rizikom kolektomije unutar godine dana, no dužim promatranjem se pokazalo da je kolektomija bila učinjena u 54% bolesnika unutar 11 godina (66). Slični su rezultati postignuti s takrolimusom, no literatura je vrlo oskudna (67).

Biološka terapija: Infliximab - ključna studija ACT 1 i 2 pokazala je da se sa inflikisimabom postiže mukozno cijeljenje u 60% bolesnika (51). Redovnom terapijom održavanja održalo se mukozno cijeljenje u 46% bolesnika nakon 54 tjedna. Demonstriran je i dugotrajan efekt inflikisimaba gdje nitko od bolesnika koji su bili u endoskopskoj remisiji nakon indukcijske terapije nije imao kolektomiju unutar 3 godine praćenja, dok je u istom periodu 50% bolesnika bez endoskopske remisije imalo kolektomiju (68). Adalimumab dovodi do mukoznog cijeljenja u oko 40% bolesnika nakon 8 tjedana terapije (69,70). Novo anti-TNF antitijelo, golimumab, također inducira mukozno cijeljenje (71). Sve navedeno dokazuje da anti-TNF lijekovi mogu inducirati cijeljenje sluznice, no ključno je pitanje trajanje tog efekta. Studije ULTRA 1 i ULTRA 2 pokazale su da se taj efekt održava i

u 52. tjednu (70). Indukcija mukoznog cijeljenja u 41% slučajeva nakon 6 tjedana u bolesnika liječenih vedolizumabom (oralni $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist) pokazuje da blokada hominga T stanica u crijevu također može inducirati mukozno cijeljenje (72).

Izbor terapije kod ulceroznog kolitisa ovisi o aktivnosti bolesti, proširenosti bolesti i tipu bolesti (učestalost relapsa, tijek bolesti, odgovor na raniju terapiju, nuspojave lijekova i prisustvu ekstraintestinalnih manifestacija bolesti) te o dobi bolesnika i dužini trajanja bolesti. Osnovno je razlikovati bolesnike s blagom i umjerenom aktivnosti bolesti koji se u pravilu liječe ambulantno od bolesnika s teškim oblikom bolesti koje treba hospitalizirati. Anti-TNF lijekove (infliksimab i adalimumab) treba koristiti u slijedećim situacijama: teški ekstenzivni kolitis, ulcerozni kolitis bilo koje ekstenzije refraktoran na kortikosteroide i/ili imunomodulatore, održavanje remisije inducirane anti-TNF lijekovima i kronični refraktorni pouchitis. Anti-TNF lijekovi su indicirani i kod ekstraintestinalnih komplikacija bolesti: ankilozantnog spondilitisa, pioderme gangrenozum i uveitisa.

Problemi vezani uz biološku terapiju

Nedjelotvornost i gubitak djelotvornosti anti-TNF terapije

Infliksimab i adalimumab su se pokazali vrlo djelotvornima u liječenju svih oblika IBD no pokazalo se da dio bolesnika ne reagira na anti-TNF terapiju (primarni nonresponderi), dok dio bolesnika vremenom gubi odgovor na terapiju. Broj primarnih nonrespondera ovisi prije svega o pravilnom izboru bolesnika za anti-TNF terapiju, gdje se povoljan odgovor ne može očekivati u bolesnika bez ili s minimalnom upalnom aktivnosti u trenutku inicijacije terapije. Procjena je u ovom trenutku da će u slučaju adekvatnog izbora bolesnika primarnih nonrespondera biti 10%-30% kod Crohnove bolesti i oko 40% kod ulceroznog kolitisa.

Gubitak odgovora je opažen u 50% bolesnika godišnje u placebo-kontroliranim studijama, dok je oko 10% u manjim studijama iz centara koji adekvatno optimiziraju terapiju (73). Osnova terapijske djelotvornosti je adekvatna koncentracija lijeka u krvi na koju utječe niz čimbenika, prije svega prisutnost antitijela na lijek i klirens lijeka kroz upalom oštećenu stijenku crijeva. Gubitak odgovora na anti-TNF lijek obično korespondira s niskom ili intermedijarnom koncentracijom lijeka u krvi, na što treba reagirati povišenjem doze lijeka i/ili skraćanjem intervala između dvije doze. U slučaju nedetektabilnih koncentracija lijeka u krvi uz visoki titar antitijela najbolje je promijeniti lijek. Gubitak odgovora na anti-TNF terapiju prevenira se konkomitantnom terapijom s imunomodulatorom (azatioprin) koja smanjuje imunogeničnost

anti-TNF lijeka kao i terapijom održavanja u redovitim intervalima. U bolesnika koji i nakon provedenih navedenih mjera nema dobrog odgovora na terapiju potrebno je promijeniti anti-TNF lijek (74).

Slijedeće važno pitanje, a to je izbor trenutka kada treba prekinuti anti-TNF terapiju, trenutno nema odgovora u literaturi (75,76,77,78,79). Preduvjet za prekid terapije je postizanje stabilne remisije bolesti bez kortikosteroida što podrazumijeva postizanje "duboke" remisije odnosno kliničke, laboratorijske i endoskopske remisije. Kliničke su studije pokazale da po postizanju duboke remisije po sadašnjoj definiciji prekid anti-TNF terapije dovodi u značajnom broju bolesnika do relativno brzog relapsa bolesti gdje srećom ponovnim uvođenjem lijeka dobijamo najčešće brzi odgovor. U razrješavanju ovog problema važnu ulogu ima trenutak kad se uvodi anti-TNF terapija, odnosno da li se radi o ranoj ili kasnoj bolesti, između ostalog i zbog toga što se tijekom bolesti mijenja imunološki status bolesti (80). Terapija je dokazano uspješnija u ranoj bolesti. Kasna bolest je uz to karakterizirana značajnim anatomskim promjenama (promjene arhitekture sluznice i submukoze, fibroza, strikture, fistule) što dovodi do pojačane imunizacije na luminalni sadržaj čime se stvaraju uvjeti za perpetuiranje upale. S druge strane, moramo voditi računa i o mogućim nuspojavama kao posljedici dugotrajnog uzimanja lijeka te o činjenici da su materijalna sredstva ograničena i da prekid terapije omogućava uvođenje novih bolesnika u anti-TNF terapiju.

IBD i reprodukcija

Upalne bolesti crijeva javljaju se u pravilu u reproduktivnim godinama. Studije pokazuju da mnoge bolesnice na žalost odustaju od trudnoće zbog straha od ishoda trudnoće i nuspojava lijekova. Zbrinjavanje bolesnica tijekom trudnoće je zahtjevan proces uz rizik komplikacija.

Strategija zbrinjavanja trudnica i dojilja razrađena je u ECCO smjernicama (81). Osnovni je princip da aktivnu bolest tijekom trudnoće treba liječiti kao da bolesnica nije trudna, budući da je rizik bolesti značajno veći od mogućeg rizika terapije. Za većinu lijekova koji se koriste u terapiji IBD smatra se da nose niski rizik tijekom trudnoće. Iznimka su metotreksat i talidomid koji su kontraindicirani u trudnoći. Potrebno je savjetovati bolesnice da svakako pokušaju ući u trudnoću u fazi remisije bolesti što smanjuje moguće rizike. Treba međutim znati da se i u takvoj situaciji relaps bolesti može pojaviti u gotovo trećine bolesnica tijekom trudnoće. S

druge strane, ukoliko žena zatrudni u fazi aktivne bolesti, dvije trećine bolesnica će imati aktivnu bolest tijekom cijele trudnoće, a od tih će dvije trećine imati pogoršanje. Ukoliko je tijekom trudnoće bolest medikamentozno kontrolirana, rizik relapsa nakon poroda nije povećan ako se nastavi s terapijom održavanja.

Infliksimab i adalimumab su IgG1 protutijela koja mogu proći kroz placentu, osobito u drugom i trećem trimestru. Stoga je za očekivati da će biti prisutni u fetalnoj cirkulaciji i u dojenačkoj cirkulaciji do 6 mjeseci nakon poroda. Preporuča se stoga da se posljednja doza anti-TNF lijeka aplicira što je moguće ranije u trećem trimestru. Do sada u djece nisu zabilježene infektivne komplikacije niti poremećenje imunih reakcija na vakcine u periodu od 6 mjeseci nakon poroda. Anti-TNF lijekovi se izlučuju u majčino mlijeko u malim količinama, no do sada nisu zabilježeni nikakvi problemi u tako hranjene djece.

Zaključak

Upalne bolesti crijeva su danas uz maligne bolesti najvažniji problem u gastroenterologiji. Razlozi za to su porast incidencije bolesti, osobito Crohnove bolesti, u gotovo svim krajevima svijeta, sve češća pojava bolesti u mlađoj dobi, teški klinički tijek u mnogih bolesnika sa smanjenom radnom sposobnošću i mogućim razvojem invaliditeta, rizik razvoja maligniteta kako zbog same bolesti tako i zbog terapije, te porast troškova liječenja posebno nakon uvođenja biološke terapije. U posljednjim decenijama smo mnogo naučili o tim bolestima, no još uvijek biološki ne razumijemo bolest niti smo

prepoznali genetske čimbenike koji igraju važnu ulogu u nastanku bolesti.

Iz dosadašnjih rezultata kliničkih ispitivanja je jasno da je kod IBD operativno više mehanizama aktivacije i perpetuacije upale čemu se nastoji doskočiti novim lijekovima koji imaju druge ciljane molekule i procese. Približit ćemo se velikom cilju u trenutku kada ćemo moći identificirati bolesnike s rizikom progresije bolesti u vrlo ranoj fazi bolesti i kada ćemo moći individualizirati terapiju na osnovu prepoznavanja dominantnog procesa aktivacije upale.

Literatura

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's and Colitis* 2010;4:7-27.
2. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57:1233-1244.
3. Vucelic B. Colitis indeterminada. U: Gassull MA, Gommollon F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Aran. 2007:407-413.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-753.
5. Levine A, Griffiths A, Markowitz J. et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-1321.
6. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and manage-

- ment of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2012;6:965-990.
7. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-1048.
8. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964;1:89-92.
9. Schroeder KW, Treamaine WJ, Listrup DM. Coated oral 5-ASA therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987;317:1625-1629.
10. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
11. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.

12. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:27-32.
13. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;30:983-989.
14. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004;60:505-512.
15. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-963.
16. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ. et al. Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:674-688.
17. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
18. Present DH, Rutgeerts P, Targan S. et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
19. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
20. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
21. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
22. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
23. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
24. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW. et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-787.
25. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2012;142:257-265.
26. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR. et al. The London Position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
27. Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D. et al. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:1146-53.
28. Henderson P, van Limbergen JE, Schwarze J. et al. Function of the intestinal epithelium and its dysregulation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:382-95.
29. Salim SY, Soderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:362-81.
30. McDonald TT, Monteleone I, Fantini MC. et al. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* 2011;140:1768-75.
31. Beisner J, Stange EF, Wehkamp J. Innate antimicrobial immunity in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:809-18.
32. Lee J, Mo JH, Shen C. et al. Toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells contributes to colonic homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:27-31.
33. Fratila OC, Craciun C. Ultrastructural evidence of mucosal healing after infliximab in ulcerative colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:147-53.
34. Vos AC, Wildenberg ME, Arijs I. et al. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:401-8.
35. Atreya R, Zimmer M, Bartsch B. et al. Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14 macrophages. *Gastroenterology* 2011;141:2026-38.
36. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ. et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-11.
37. d'Haens G, Geboes K, Ponette E. et al. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-81.
38. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W. et al. Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
39. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M. et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-301.
40. Froslic KE, Jansen JJ, Moum BA. et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.

41. Baert F, Moortgat L, Van Assche G. et al. Belgian inflammatory bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8.
42. Travis SP, Stange EF, Lemann M. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):16-35.
43. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M. et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:375-82.
44. D'Haens G, Goebos K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's ileo-colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-71.
45. Laharie D, Reffet A, Belleannee G. et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:714-21.
46. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
47. Hebuterne X, Lemann M, Bouhnik Y. et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* Published Online First: 19 June 2012. doi:10.1136/gutjnl-2012-302262.
48. Sandborn WK, Colombel JF, Enns R. et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
49. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M. et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744-53.
50. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:338-46.
51. Colombel JF, Rutgeerts Pj, Reinisch W. et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
52. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH. et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
53. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier A. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: results from the CESAME cohort. *Gastroenterology* 2009;136:A54.
54. Actis GC, Pellicano R, David E. et al. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitis cancer: a clinical practice-based forecast. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9:6-9.
55. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
56. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102.
57. Kruis W, Kiudelis G, Racz I. et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double blind, double dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut* 2009;58:233-40.
58. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomized clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4,8 g/day vs 2,4 g/day in endoscopic mucosal healing ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:672-8.
59. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F. et al. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):13-19.
60. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M. et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273-9.
61. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A. et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependant or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1751-9.
62. Ardizzone S, Maconi G, Russo A. et al. Randomized controlled trial of azathioprine and 5-ASA for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
63. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S. et al. Infliximab, azathioprine or infliximab+azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *ECCO meeting* 2011:A-13.
64. Lopez-Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C. et al. Mucosal healing for predicting clinical outcome in patients with ulcerative colitis using thiopurines monotherapy. *Eur J Intern Med* 2011;22:621-5.
65. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K. et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
66. Kobayashi T, Naganuma M, Okamoto S. et al. Rapid endoscopic improvement is important for 1-year avoidance of colectomy but not for the long-term prognosis in cyclosporine A treatment for ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2010;45:1129-37.
67. Ogata H, Kato J, Hirai F. et al. Double-blind, placebo controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:803-8.

68. Gustavsson A, Jarnerot G, Hertebrig E. et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis. 3-year follow-up of the Swedish-Danish infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:984-9.
69. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
70. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW. et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
71. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C. et al. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: pursuit SC. *Gastroenterology* 2012;142 (Suppl 1):S 161.
72. Feagan BG, Rutgeerts PJ, Sands BE. et al. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized placebo-controlled double-blind multicenter phase 3 trial. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl 1):S160-1.
73. Allez M, Karmiris K, Louis E. et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* 2010; 4:355-366.
74. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR. et al. The London Position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
75. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Anti-TNF and Crohn's disease: when should we stop? *Current Drug Targets* 2010;11:148-151.
76. Kamm MA, Ng SC, Cruz PD. et al. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2366-2391.
77. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G. et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.
78. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA. et al. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:518-527.
79. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P. et al. Long term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201-11.
80. Kugathasan S, Saubermann L, Smith L. et al. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;56:1696-1705.
81. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I. et al. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010;4:493-510.

Branimir Anić
Mislav Cerovec

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Klasifikacija vaskulitisa

Classification of vasculitides

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
banic@mef.hr

Sažetak

Vaskulitisi su heterogena skupina upalnih bolesti kojima je zajedničko obilježje upala u stijenci krvne žile. Postavljanje dijagnoze vaskulitisa vjerojatno je jedan od najvećih izazova u medicini. Klinička slika ovisi o opsegu zahvaćanja pojedinog organa ili organskog sustava te o ukupnom broju zahvaćenih organa. Veliki raspon kliničkih očitovanja vaskulitisa te niska incidencija bolesti otežavaju sustavno kliničko istraživanje vaskulitisa. Svakodnevna praksa te potreba sustavnih kliničkih israživanja nameću potrebu razlikovanja pojedinih enti-

teta. Predlagane su podjele vaskulitičnih sindroma prema etiologiji, patogenezi i tipu imunološke reakcije u stijenci krvne žile, histološkom nalazu u zahvaćenim žilama, zahvaćenosti pojedinih organa i organskih sustava. Niti jedna od predloženih metoda klasifikacije i podjele vaskulitisa nije bila potpuno zadovoljavajuća. U tekstu je kratko prikazan povijesni razvoj podjela vaskulitisa. Osobito su naglašene novosti iz recentne podjele i nomenklature vaskulitisa predložene na drugoj konferenciji u Chapel Hillu.

Ključne riječi

vaskulitisi, klasifikacija

Summary

Vasculitides are heterogeneous group of inflammatory diseases with one common feature - inflammation in the blood vessel wall. The diagnosis of vasculitides is probably one of the biggest challenges in medicine. Clinical presentation of the disease depends on the extent of affection of single organ or organ systems and the total number of affected organs. A broad spectrum of clinical manifestations and low incidence of the disease makes it difficult to conduct a systematic clinical research of the disease. Ev-

eryday practise and a need for systemic clinical research of the disease necessitate the differentiation of individual entities that constitute this heterogeneous group of the inflammatory diseases. In past decades various concepts of the disease classification were proposed - according to the etiology, pathogenesis, type of immune response in the blood vessel wall, histological findings in the affected vessels or depending on the involment of particular organs and organ systems. None of the proposed methods

of the classification of vasculitides was entirely adequate. This paper briefly presents the historical development of the classification of the vasculitides. The emphasis of this

paper was on the novelties from the recent classification and nomenclature of vasculitides that was proposed at the second consensus conference held in Chapel Hill.

Keywords

vasculitides, classification

Naziv vaskulitis obuhvaća heterogenu skupinu upalnih bolesti kojima je zajedničko obilježje upalni proces u stijenci krvne žile. Vaskulitisi su rijetke bolesti koje se pojavljuju sporadično. Postavljanje dijagnoze vaskulitisa vjerojatno je jedan od najvećih izazova u reumatologiji ali i cjelokupnoj kliničkoj medicini.

Posljedica upale u stijenci krvne žile je nekroza. Ako proces zahvati cijeli opseg stijenke krvne žile, najčešće se razvije stenoza i posljedična ishemija organa koji zahvaćena žila opskrbljuje krvlju. Ako je pak zahvaćen samo dio stijenke (dakle, ne cijela cirkumferencija), moguća je pojava aneurizama i ruptura krvnih žila. Klinička slika vaskulitisa ovisi o opsegu zahvaćanja pojedinog organa ili organskog sustava te o ukupnom broju zahvaćenih organa. Bolesti su najčešće sistavne naravi. Etiologija upalnog procesa u stijenci krvne žile je uglavnom nepoznata. U poznate i prepoznatljive uzroke vaskulitisa ubrajaju se, primjerice, različite infekcije. U tim se slučajevima radi o izravnoj invaziji stijenke krvne žile infektivnim agensom - opisivani su bolesnici s bakterijskim vaskulitisom (sifilitičkim, riketsijskim) i gljivičnim (aspergiloznim). No, u većini slučajeva etiologija nije jasna već se najčešće pretpostavlja da je riječ o "imunološkom" poremećaju. Patogeneza vaskulitisa je bolje upoznata i opisano je nekoliko različitih patogenetskih puteva kojima se se bolest može razviti (tablica 1).

Veliki raspon mogućih kliničkih očitovanja vaskulitisa te relativno niska incidencija bolesti u značajnoj mjeri otežavaju sustavno kliničko istraživanje vaskulitisa. Ubrzo nakon uočavanja činjenice da postoji više različitih oblika vaskulitisa u prvoj polovici prošlog stoljeća, nametnula se potreba njihovog razlikovanja. Do danas su predložene podjele vaskulitičnih sindroma prema etiologiji, patogenezi i tipu imunološke reakcije u stijenci krvne žile, histološkom nalazu u zahvaćenim žilama, zahvaćenosti pojedinih organa i organskih sustava (1-6). No, niti jedna od predloženih metoda klasifikacije i podjele vaskulitisa nije bila dovoljno sveobuhvatna, ili pak s druge strane nije zadovoljavala potrebe svakodnevnog rada. Dodatni problem predstavljala je različita terminologija kojom su se istraživači vaskulitisa koristili opisujući iste fenomene.

Na ovom je mjestu potrebno naglasiti razliku između dijagnostičkog i klasifikacijskog postupka za određeni entitet (2,4). Pojam definicije bolesti uključuje jasan naziv i precizno definiranje bolesti što obuhvaća opis osnovnog patološkog poremećaja. U definiciju bolesti uključuju se svi patognomonični nalazi. No, u kliničkoj praksi vrlo često nije moguće poduzeti sve kliničke postupke koji vode prema dijagnozi. Ovo se osobito odnosi na dobivanje primjerenih histoloških uzoraka - već je spomenuto da se većina krvnih žila u bioptičkim uzorcima

Tablica 1. Podjela vaskulitisa prema prevladavajućem tipu imunološke reakcije (imunološke preosjetljivosti) prema Coombsu i Gelu i tipičnom nalazu u perifernoj krvi

Naziv bolesti	Tip (Coombs i Gell)	Nalaz u perifernoj krvi	Imunohistokemija in situ (krvna žila)
Churg-Straussov vaskulitis	I	IgE ↑↑ Eos ↑↑ ANCA	Pauci-imuni depoziti eozinofili ↑↑
Wegenerova granulomatoza	II	PR3-ANCA	Pauci-imuni depoziti
Mikroskopski poliangiitis	II	MPO-ANCA	Pauci-imuni depoziti
Kawasakijev sindrom	II	AECA	?
Poliarteritis nodosa	III	HBV, ↓ komplement	Imunodepoziti
Henoch-Schönleinova purpura	III	IgA ↑	Imunodepoziti s IgA
Krioglobulinemijski vaskulitis	III	HCV, ↓ komplement kriokrit ↑	Imunodepoziti IgM/RF
Gigantocelularni arteritis	IV	CD ⁺ /CD8 ⁺ ↓ aktivirani CD 68 ⁺ ↑	

ubraja u male krvne žile (teško bi bilo očekivati da se rađe biopsije velikih krvnih žila!) (4). Konsenzus u Chapel Hillu uvažio je činjenicu da je u kliničkoj praksi ponekad (često) nemoguće doći do histološkog uzorka te stoga predviđa uvođenje surogatnih biljega koji zamjenjuju histološke uzorke i koji se mogu ravnopravno rabiti u dijagnostičkom postupku. U dijagnostičke kriterije uključene su specifične značajke pojedinog entiteta, ali i opće značajke zajedničke različitim entitetima (2-4).

Nasuprot dijagnostičkim kriterijima, klasifikacijski su kriteriji uglavnom namijenjeni istraživačkom radu. U klasifikacijskim se kriterijima obično izbjegavaju one pojave/značajke koje su zajedničke različitim entitetima bez obzira na njihovu važnost u procesu dijagnostičke obrade individualnog bolesnika. Primjena klasifikacijskih kriterija na pojedinog bolesnika zapravo pretpostavlja da bolesnik već ima dijagnosticiran vaskulitis te da ga se primjenom klasifikacijskih kriterija treba ubro-

jiti u pojedinu bolje definiranu i homogeniju skupinu što pak olakšava istraživanje (2-4).

Najbolji put u razumijevanju najnovije suvremene klasifikacije vaskulitisa koja je predložena početkom 2012. godine jest kratki prikaz povijesti prepoznavanja vaskulitičnih sindroma.

Prvi opisani oblik vaskulitisa je poliarteritis nodoza u publikaciji Kussmaula i Maiera 1866. godine (8) (navod prema Stone JH (5)). U desetljećima koja su slijedila svi opisi novoprepoznatih vaskulitičnih sindroma su uz opis značajki entiteta nabrajali i razlike prema opisu poliarteritis nodosa. Tako je poliarteritis nodoza postao središnja točka u poimanju, prepoznavanju i liječenju vaskulitisa. Otprilike 100 godina poslije, 1952. godine, Zeek je nekrotizirajuće angiitise podijelila na 5 entiteta (vidi tablicu 2) (1). Uvidom u tablicu uočljivo je da nisu navedeni Takayasuov arteritis i Wegenerova granulomatoza jer se oni pojavljuju u anglosaksonskoj medicinskoj literaturi nešto kasnije (navod prema Stone JH (5)). Iako je mikroskopski poliangiitis histološki opisan 1949. godine, ostao je klinički neprepoznat sve do devedesetih godina prošlog stoljeća.

Američko reumatološko društvo pokušalo je 1990. godine razviti klasifikacijske kriterije za pojedine entitete (tablica 2). Predloženi su klasifikacijski kriteriji za 7 različitih vaskulitisa (8-14). Četiri godine kasnije održana je međunarodna konferencija u Chapel Hillu na kojoj je usvojena i za širu uporabu predložena podjela i nomenklatura za 10 vaskulitičnih entiteta (tablica 3) (4). Ideja ovog skupa bila je definiranje različitih vaskulitičnih entiteta. Osnovni cilj ovog skupa je bio ustanovljavanje jasne terminologije za nazive pojedinih oblika vaskulitisa i jasno je naglašeno da im nije cilj uvođenje novih klasifikacijskih kriterija.

Konsenzus u Chapel Hillu 1994. godine po prvi puta uvodi podjelu vaskulitisa prema veličini krvne žile koju pojedini entitet dominantno zahvaća. U velike krvne žile ubrajaju se aorta i njezini ogranci za pojedine regije tijela (glava, udovi), srednje velike krvne žile su glavne visceralne arterije za pojedine organe (srce, bubreg, jetra, pluća, crijeva). U male krvne žile ubrajaju se arteriole, kapilare i venule te arteriole unutar parenhima pojedinih organa (arteriole u glomerulima) (3).

Teorijska podloga za pojavljivanje određene vrste vaskulitisa u krvnoj žili određene veličine te temelj za podjelu vaskulitisa prema veličini krvnih žila leži u činjenici da se endotel razlikuje u krvnim žilama različitog kalibra te da se na različitim lokalizacijama u tijelu nalazi različit endotel u krvnim žilama (15). Praktično sve krvne žile koje se vide u bioptičkim uzorcima različitih organa (primjerice kože ili bubrega) su male krvne žile (arteriole, kapilare, venule).

Općenito govoreći, terapijski se pristup razlikuje ovisno o kalibru krvne žile. Tako vaskulitisi velikih krvnih žila do-

Tablica 2. **Prikaz 2 različite podjele (klasifikacije) vaskulitisa - prikazani su vaskulitisi koji su prepoznati kao zasebni entiteti 1952. godine (Zeek (1)) i 1990. godine prema klasifikaciji American College of Rheumatology (2,8-14)**

1952. - Zeek
<ul style="list-style-type: none"> ■ temporalni arteritis ■ alergijski granulomatozni angiitis ■ reumatski arteritis ■ periarteritis nodosa ■ hipersenzitivni angiitis
1990. - ACR
<ul style="list-style-type: none"> ■ gigantocelularni arteritis ■ Churg-Straussov vaskulitis ■ hipersenzitivni vaskulitis ■ poliarteritis nodosa ■ Henoch-Schönleinova purpura ■ Wegenerova granulomatoza ■ Takayasuov arteritis

Tablica 3. **Klasifikacija vaskulitisa prema zaključku konferencije u Chapel Hillu (Chapel Hill Consensus Conference) iz 1994. godine (3)**

Vaskulitis velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ Takayasuov arteritis ■ gigantocelularni (temporalni) arteritis
Vaskulitis srednje velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ nodozni poliarteritis (PAN) ■ Churg-Straussov vaskulitis (CSS)*
Vaskulitis malih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ Wegenerova granulomatoza (WG)* ■ Kawasakijska bolest ■ mikroskopski poliangiitis (MPA)* ■ hipersenzitivni vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura)

* povezuje se s neutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA)

bro reagiraju na primjenu visokih doza glukokortikoida, dok vaskulitis malih krvnih žila dobro reagira na primjenu malih doza glukokortikoida (ako su one uopće indicirane). U slučaju vaskulitisa srednje velikih krvnih žila dobar učinak ima kombinirana primjena ciklofosfamida i glukokortikoida. U zaključku konferencije u Chapel Hillu iz 1994. godine pretpostavlja se važnost protutijela ANCA (eng. *anti-neutrophil cytoplasmatic antibody*) no oni nisu izdvojeni u posebnu skupinu vaskulitisa. Konačno, treba napomenuti da je u praktičnoj primjeni zaključaka konsenzusa veliku poteškoću predstavljalo razlikovanje poliarteritisa nodoza i mikroskopskog poliangiitisa. Zaključci

konferencije u Chapel Hillu imali su veliki odjek u stručnoj javnosti i gotovo 20 godina bili su osnovni putokaz za brojna istraživanja i polazišta za druge predložene klasifikacijske/dijagnostičke kriterije (3).

Napredak reumatologije, prepoznavanje novih entiteta, nove dijagnostičke mogućnosti te uvođenje novih terapijskih opcija nametnule su potrebu za revizijom nomenklature vaskulitisa te je godine 2012. održana nova konferencija u Chapel Hillu (4). Predložena je nova podjela i nomenklatura koja bi trebala biti praktičnija i primjenjivija - prikazana je u tablici 4. U nastavku ovog teksta biti će prikazane osnovne značajke ove nomenklature.

Tablica 4. **Nomenklatura vaskulitisa usvojena 2012. godine na međunarodnom sastanku u Chapel Hill (2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides)** (4)

Vaskulitis velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ Takayasuov arteritis ■ gigantocelularni vaskulitis
Vaskulitis srednje velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ polyarteritis nodosa (PAN) ■ Kawasakijska bolest
Vaskulitis malih krvnih žila
<p>Vaskulitis povezan s protutijelima ANCA</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ mikroskopski poliangiitis (MPA) ■ granulomatoza s poliangiitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza) ■ eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA, Churg-Straussova bolest) <p>Vaskulitis povezan s odlaganjem imunokompleksa</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ bolest protutijela protiv glomerularne bazalne membrane (anti-GBM) ■ krioglobulinemični vaskulitis ■ vaskulitis povezan s IgA (Henoch-Schönlein) ■ hipokomplementemični urtikarijalni vaskulitis (HUV), vaskulitis s antiC1q protutijelima
Vaskulitis različito velikih krvnih žila
<ul style="list-style-type: none"> ■ Behçetova bolest ■ Coganov sindrom
Vaskulitis jednog organa
<ul style="list-style-type: none"> ■ kožni leukocitoklastički angiitis ■ kožni arteritis ■ primarni arteritis središnjeg živčanog sustava ■ izolirani aortitis ■ ostali
Vaskulitis udružen sa sustavnom bolešću
<ul style="list-style-type: none"> ■ lupusni vaskulitis ■ reumatoidni vaskulitis ■ sarkoidni vaskulitis ■ ostali
Vaskulitis s vjerojatno poznatom etiologijom (sekundarni)
<ul style="list-style-type: none"> ■ krioglobulinemični vaskulitis povezan s hepatitisom C ■ vaskulitis povezan s hepatitisom B ■ aortitis povezan sa sifilisom ■ vaskulitis s odlaganjem imunokompleksa povezan s primjenom lijekova ■ vaskulitis udružen s protutijelima ANCA povezan s primjenom lijekova ■ vaskulitis povezan s malignomima ■ ostali sekundarni vaskulitisi

Nomenklatura iz 2012. godine odnosi se samo na vaskulitise neinfektivne naravi - dakle na one koji nisu uzrokovani izravnom invazijom stijenke krvne žile infektivnim agensom. Novim je konsenzusom zadržana osnovna podjela prema veličini krvne žile, iako je u uvodnim napomenama jasno naglašena činjenica da se bilo koji vaskulitis može pojaviti u bilo kojoj krvnoj žili. Razlozi za zadržavanje ove podjele prikazani su u prethodnim odjeljcima ovog teksta (vidi ranije). Uvedena je nova kategorija vaskulitisa koji se tipično pojavljuju u krvnim žilama različitog kalibra (Behçetova bolest i Coganov sindrom). Dodatna je novost u nomenklaturi iz 2012. godine uvođenje kategorije vaskulitisa bez sustavnih značajki koji zahvaćaju samo jedan organ (koža, središnji živčani sustav, srce, bubreg, mezenterij). U ovu se kategoriju treba ubrojiti i izolirani aortitis (4).

Osobito je važna novost uvođenje kategorije vaskulitisa udruženih s prisutnošću protutijela ANCA (eng. *ANCA associated vasculitis* - AAV). U ovu se kategoriju ubrajaju Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussov vaskulitis te mikroskopski poliangiitis. Njihovo izdvajanje u posebnu kategoriju opravdava činjenica da se spomenuta protutijela pojavljuju samo u ovim entitetima. Čini se da njihova patogeneza ne ovisi o stvaranju i odlaganju imunokompleksa u stijenci malih krvnih žila (kao u drugih vaskulitisa malih krvnih žila) te da razvoj bolesti izravno ovisi o učinku protutijela ANCA. Drugim riječima, protutijela ANCA nisu samo biljeg bolesti. Vaskulitisi udruženi s protutijelima ANCA pojavljuju se uglavnom u malim krvnim žilama, ali se mogu pojavljivati u krvnim žilama srednjeg kalibra. U stijenkama krvnih žila prisutni su oskudni imunodepoziti. Vrlo često se povezuju s razvojem glomerulonefritisa. Zajednička im je osobina i dobar klinički odgovor na primjenu ciklofosfamida (4).

Uz novosti u klasificiranju vaskulitisa povezanih s ANCA protutijelima uvedene su i novosti u terminologiji. Pokušali su se izbjeći eponimi te iznaći bolji opisni nazivi za pojedine entitete. Tako je za Wegenerovu granulomatozu predložen naziv granulomatoza s poliangiitisom (GPA), za Churg-Straussov vaskulitis naziv eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA) što se prikladno uklopilo uz postojeći naziv za treći entitet u ovoj skupini - mikroskopski poliangiitis (MPA). Tako je konačno jasno uspostavljena klinički prepoznatljiva i primjenjiva razlika mikroskopskog poliangiitisa i poliarteritisa nodosa (4).

Vaskulitisi udruženi s protutijelima ANCA ubrajaju se u skupinu vaskulitisa malih krvnih žila. Drugi predstavnici skupine vaskulitisa malih krvnih žila su vaskulitisi udruženi s odlaganjem imunokompleksa u stijenci krvnih žila. Za razliku od vaskulitisa s protutijelima ANCA u ovoj je skupini karakterističan histološki nalaz obilnih imunodepozita u stijenci krvne žile (4).

Konačno, konsenzus predlaže uvođenje dvije nove kategorije vaskulitisa - vaskulitise udružene sa sustavnom bolesti te vaskulitise s vjerojatno poznatom etiologijom. U obje kategorije terapijski postupak ali i liječenje usmjereni su na osnovnu bolest (4).

Zadržavanje osnovnog načela podjele vaskulitisa prema veličini krvne žile, uvažavanje novih spoznaja o patogenezi i uvođenje novih kategorija vaskulitisa, terminološke promjene s izbjegavanjem eponima i pokušaj izbora imena koje bolje opisuje pojedini entitet - osnovne su značajke nove nomenklature predložene na skupu u Chapel Hillu 2012. godine. Vrlo je izvjesno da predložena nomenklatura nije konačna te da će i ona s vremenom doživjeti izmjene. Pozornom raščlambom može se zaključiti da je nova podjela praktična i prihvatljiva za svakodnevni klinički rad s bolesnicima ali da istodobno pruža dobru osnovu za klinička istraživanja.

Literatura

1. Zeek PM. Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:772-790.
2. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. i sur. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2012;65:1-11.
5. Stone JH. The classification and epidemiology of systemic vasculitis. U: Harris ED, Budd RC, Firestein GS i sur, ur. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005:1336-1342.
6. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR Diagnosis and Classification of Vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exp Immunol* 2011(suppl1):11-123.
7. Kussmaul A, Maier R. Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866;1:484-518.
8. Lightfoot RW Jr, Beat AM, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-1093.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification

of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.

10. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.

11. Calabrese LH, Beat AM, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1108-1113.

12. Mills JA, Beat AM, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification

of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.

13. Hunder GG Bloch DA, Michel BA i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-1128.

14. Arend WP, Michel BA, Bloch DA. i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1134.

15. Kallenberg CGM. Biology and immunopathogenesis of vasculitis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2008:1499-1508.

Miroslav Harjaček

Odjel za dječju i adolescentnu reumatologiju
Dječja bolnica Srebrnjak ♦ Zagreb

Najčešći vaskulitisi u dječjoj dobi

The most frequent childhood vasculitides

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Miroslav Harjaček

Odjel za dječju i adolescentnu reumatologiju

Dječja bolnica Srebrnjak

Srebrnjak 100 ♦ 10000 Zagreb

miroslav.harjacek@zg.t-com.hr

Sažetak

Vaskulitisi u dječjoj dobi predstavljaju izazov za pedijatrijske reumatologe zbog raznolikosti kliničke prezentacije i sistemske prirode bolesti. Vaskulitisi nerijetko zahtjevaju multidisciplinski pristup više specijalista; reumatologa, dermatologa, kardiologa, nefrologa, neurologa i gastroenterologa. Vaskulitis definiramo prisustvom

upale u zidu krvnih žila. Lokalizacija krvnih žila, veličina krvnih žila, obim ozljede žilja, te patohistološki nalaz određuju fenotip i težinu bolesti. U radu će se raspravljati o klasifikaciji i glavnim obilježjima vaskulitisa dječje dobi, a detaljnije će biti razrađene dva najčešća oblika: Henoch-Schönleinova purpura i Kawasakijska bolest.

Ključne riječi

vaskulitis, dječja dob, klasifikacija, Henoch-Schönleinova purpura, Kawasakijska bolest

Summary

Childhood vasculitis is a challenge for pediatric rheumatologists. It is multisystem in nature and often requires integrated care from multiple subspecialties, including rheumatology, dermatology, cardiology, nephrology, neurology, and gastroenterology. Vasculitis is defined as the presence of inflammation in the blood vessel wall. The site of

vessel involvement, size of the affected vessels, extent of vascular injury, and underlying pathology determine the disease phenotype and severity. This article explores the classification and general features of pediatric vasculitides, with detailed analysis of the two most common vasculitides: Henoch-Schönlein purpura and Kawasaki disease.

Keywords

vasculitis, childhood, classification, Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease

Uvod

Zbog boljeg razumijevanja patofiziologije vaskulitisa u dječjoj dobi u zadnje vrijeme znatno je poboljšana di-

jagnoza, liječenje, dugoročna prognoza, a i smrtnost je smanjena na najmanju moguću mjeru. Iz podataka na-

Vaskulitis pretežito velikih krvnih žila
■ Takayasuova bolest
Vaskulitis pretežito srednjih krvnih žila
■ poliarteritis nodosa ■ kutani poliarteritis ■ Kawasakijska bolest
Vaskulitis pretežito malih krvnih žila
Granulomatozni vaskulitis ■ Wegenerova granulomatoza ■ Churg-Straussov sindrom Ne-granulomatozni vaskulitis ■ mikroskopski poliangiitis ■ Henoch-Schönleinova purpura ■ izolirani kutani leukocitoklastični vaskulitis ■ hipokomplementni urtikarijalni vaskulitis
Ostali vaskulitisi
■ Behçetova bolest ■ sekundarni vaskulitisi (post-infektivni, u sklopu malignih i autoimunskih bolesti, hipersenzitivni vaskulitis) ■ vaskulitis povezani uz autoimunske bolesti ■ primarni vaskulitis CNS-a (progresivna i neprogresivna forma) - angiografski negativna forma (male krvne žile) - angiografski pozitivna forma (velike krvne žile) ■ Coganov sindrom
Neklasificirani vaskulitisi

cionalnih registara na vaskulitis otpada 1-6% svih reumatskih bolesti u dječjoj dobi s incidencijom od 23 slučaja na 100.000 djece do 17. godine, uz znatne geografske varijacije (1). Ipak, vaskulitisi ostaju izazov za pedijatrijske reumatologe zbog raznolikosti kliničke prezentacije, preklapanja sistemskih i kožnih obilježja kao i zbog nedostatka specifičnih laboratorijskih testova. Od svih reumatskih bolesti dječje dobi vaskulitis je najteže klasificirati, s obzirom da dijagnostički kriteriji za odrasle u većini slučajeva nisu prikladni za djecu. U zadnje vrijeme se u pedijatrijskoj reumatologiji koristi EULAR/ PRINTO/ PRoS klasifikacija utvrđena u Ankari 2008 godine, a koja se neznatno razlikuje od klasifikacije odraslih bolesnika s vaskulitisom (tablica) (2,3,4).

S obzirom da su Henoch-Schönleinova purpura (HSP) koja se javlja u oko 50% svih vaskulitisa, te Kawasakijska

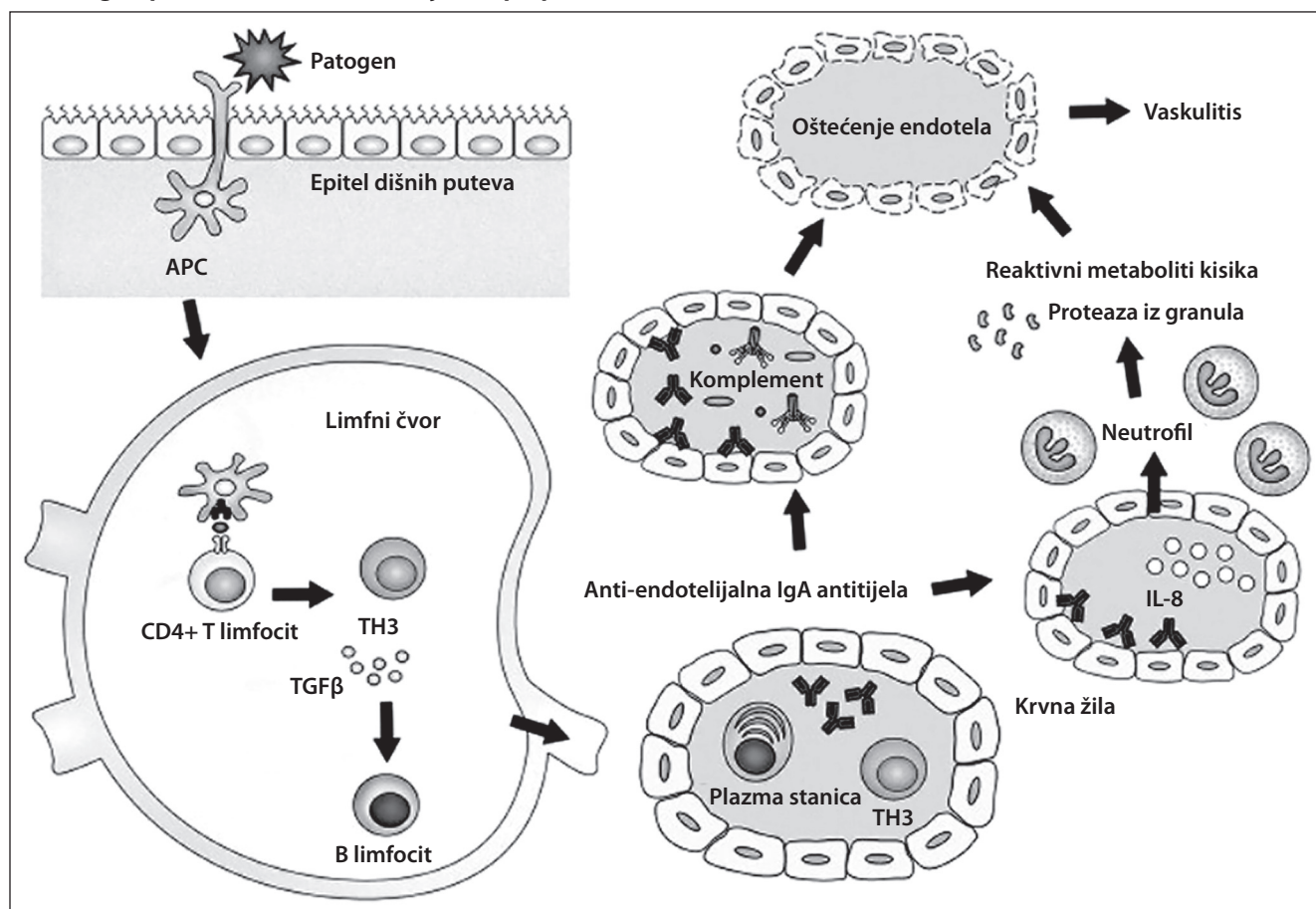
bolest (KB), koja se javlja u do 23% svih vaskulitisa, vrlo specifične za pedijatrijsku populaciju o njima će detaljnije biti riječi u daljnjem tekstu (1). Nastup ovih najčešćih vaskulitisa je nerijetko nagao i bolest se u potpunosti manifestira u prvom tijeku bolesti. U većini ostalih rjeđih vaskulitisa nastup bolesti je postupan, a bolest se razvija tjednima ili mjesecima uz sistemske simptome poput vrućice ili gubitka tjelesne težine. Već je naglašeno da ne postoje specifični ili patognomonski laboratorijski testovi za potvrdu dijagnoze vaskulitisa u dječjoj dobi, no osim uobičajinih parametara upale (SE, CRP) tijekom obrade se koriste povišene serumske vrijednosti MRP8/14 kompleksa (kalprotektin) i vW antigen kao biljeg nespecifične ozljede ednotela (5). U monitoriranju aktivnosti i proširenosti bolesti koriste se tzv. BVAS (eng. *Birmingham Vasculitis Activity Score*) i DEI skor (eng. *Disease Extent Index*) (6).

Henoch-Schönleinova purpura

Henoch-Schönleinova purpura (HSP ili anafilaktoidna purpura) je polimeričkim imunoglobulinom A1 (IgA) posredovani vaskulitis malih krvnih žila koji predominantno zahvaća djecu, no rjeđe se viđa i u odraslih osoba. Incidencija bolesti u dobnoj skupini do 17 godina je 20 slučajeva na 100,000, češća je u dječaka, a najčešće se javlja između 4-6 godine života tijekom zime i proljeća (7,8). Histopatološki je HSP podvrsta nekrotizirajućeg vaskulitisa karakteriziranog fibrinoidnom destrukcijom krvnih žila (leukocitoklastični vaskulitis) (slika). Vjerojatno prvi opis bolesti dao je Heberden u svojoj knjizi iz 1801. godine, "On Cutaneous Diseases", gdje je opisao petogodišnjaka s petehijama na koži na nogama, abdominalnom boli, krvavim stolicama i urinom, te bolnim subkutanim edemom. Međutim, bolest je imenovana prema dvojici njemačkih liječni-

rajućeg vaskulitisa karakteriziranog fibrinoidnom destrukcijom krvnih žila (leukocitoklastični vaskulitis) (slika). Vjerojatno prvi opis bolesti dao je Heberden u svojoj knjizi iz 1801. godine, "On Cutaneous Diseases", gdje je opisao petogodišnjaka s petehijama na koži na nogama, abdominalnom boli, krvavim stolicama i urinom, te bolnim subkutanim edemom. Međutim, bolest je imenovana prema dvojici njemačkih liječni-

Slika. **Mogući patofiziološki model razvoja HSP purpura (10)**



Stanice koje prezentiraju antigen (APC) pregrađuju, migriraju i predočuju antigene CD4+ T limfocitima u lokalnim limfnim čvorovima. Pod utjecajem citokina TGFβ dolazi do razvoja TH3 stanica (CD4+), posljedične aktivacije antigen-specifičnih B limfocita koji sazrijevaju u plazma stanice. Te plazma stanice počinju proizvoditi anti-endothelijalna protutijela koja ozljeđuju endotel aktivacijom alternativnog puta komplementa. Ta ista protutijela aktiviraju endotel koji proizvodi IL-8, a koji povratno aktivira neutrofile, izaziva njihovu degranulaciju, te ponovno oštećenje endotela proteazama i aktivnim metabolitima kisika.

ka koji su dalje karakterizirali ovaj vaskulitis. Godine 1837. Schönlein je opisao povezanost netrombocitopenične purpura i bolova u zglobovima, koji je nazvao purpura rheumatica. Kasnije, njegov student, Eduard Henoch, primijetio je da bolest zahvaća gastrointestinalni trakt i bubrež (7). Bolest se najčešće pojavljuje u djece između 3 i 7 godina nakon nekih virusnih (influenca, parainfluenca, EBV, parvo B19, adenovirus) ili bakterijskih infekcija (hemolitički streptokok skupine A, *M. pneumoniae*) (7, 9).

Kliničke manifestacije primarno uključuju palpabilnu purpuru, artralgiu ili artritis, abdominalnu bol, gastrointestinalno krvarenje i nefritis. Purpuri može prethoditi urtikarijalni ili makulopapulozni osip koji nestaje unutar 24 sata. Artritis ili periartitis (utvrđen ultrazvučno) se javlja u ¼ bolesnika, a pri prezentaciji bolesti u 15% bolesnika. Oligoartikularne je forme, nedestruktivan i najčešće se javlja u koljenima i skočnim zglobovima, te spontalno prolazi. Gastrointestinalne tegobe se javljaju u 75% bolesnika, a osim boli mogu dovesti i do ileo-ilealne intususcepcije i/ili krvarenja u trećine bolesnika (7,8). Nerijetko se gastrointestinalni simptomi javljaju prije purpura, a simptomi traju 3-4

tjedna, uz najčešće barem jednu ponovnu pojavu purpura. Najozbiljnija dugotrajna komplikacija Henoch-Schönleinove purpura je progresivno zatajenje bubrega, koje se javlja u 1-2% slučajeva, a kao posljedica IgA uvjetovanog glomerulonefritisa. Djeca s razvijenim IgA nefritisom, koja imaju lošiju prognozu, obično pri nastupu imaju nefrotski sindrom, a na patohistološkom nalazu više od 50% polumjeseca ili sklerozaciju glomerula (11). Danas se u prediktivne svrhe razvoja i lošije prognoze IgA nefritisa koriste polimorfizam promotora gena za ACE (12), nedostatak galaktoze na IgA1 (kojeg prepoznaju anti-glikanska protutijela nađena u mezanglijskim depozitima) u biopatu bubrega (13). U novije vrijeme vrlo su se korisnima pokazale i povišena ekspresija α-SMA (eng. *Small Muscle Actin*) u biopatu bubrega ili povišene serumske vrijednosti PTX3 proteina koji spada u istu skupinu PRR receptora (eng. *Pattern Recognition Receptor*) kao i CRP (14). Rijetke komplikacije bolesti su plućna hemoragija, pankreatitis, edem skrotuma, perforacija crijeva, konvulzije i poremećaj svijesti (15).

Ne postoji specifično liječenje bolesti, a terapija je uglavnom simptomatska. Ako bolesnik ima artralgijske ili ultra-

razvučno potvrđeni artritis/periartiritis onda se u terapiji dodaju nesteroidni protuupalni lijekovi. Liječenje steroidima je indicirano samo u slučaju jačeg gastrointestinalnog krvarenja (vaskulitis crijeva), a takvi bolesni-

ci nerijetko imaju i jake abdominalne bolove, a na ultrazvučnom nalazu abdomena edem sluznice crijeva. Liječenje steroidima nema prediktivnu vrijednost u mogućem razvoju IgA glomerulonefritisa (11).

Kawasakijeva bolest

Kawasakijeva bolest je akutna dječja bolest. Radi se o vaskulitisu srednje velikih i manjih krvnih žila. Bolest je otkrio japanski pedijatar dr. Tomisaku Kawasaki početkom 60-ih godina 20. stoljeća, primijetivši nekoliko bolesnika sličnih simptoma. Do kraja su stoljeća njegova otkrića službeno priznata te se bolest počela spominjati u medicinskim udžbenicima. Uzrok bolesti još u potpunosti nije poznat. Bolest pogađa malu djecu, obično dječake mlađe od 5 godina u 90% slučajeva. S izuzetkom Japana gdje je incidencija značajno veća, u zapadnom svijetu ona iznosi oko 20 slučajeva na 100.000 djece mlađe od 5 godina (16). Kod mlađe djece bolest najčešće ima atipičnu prezentaciju s učestalim aneurizmama koronarnih arterija. Bolest je karakterizirana jasnim poremećajima specifičnog imunološkog sustava u kojem su naglašeni povećan broj aktiviranih T CD4+ limfocita, smanjen broj CD8+ i T-regulatornih limfocita (CD4+CD25+), povećanom proizvodnjom proupalnih citokina (IL-6, TNF- α), uz manji broj cirkulirajućih neutrofila (1).

Bolest započinje kao akutno febrilno stanje s prolongiranim i tvrdokornom vrućicom višom od 39°C. Da bi bolesnik zadovoljio EULAR/PRES/PRINTO kriterije mora uz vrućicu koja traje najmanje 5 dana zadovoljiti i barem 4 od slijedećih kriterija (2): 1. obostrani, neeksudativni konjunktivitis; 2. promjene na sluznici usnica i usta (hiperemija, uz suhoću i ispućanost usana i malinast jezik); 3. jednostrani, negnojni limfadenitis na vratu; 4. makulozan, nepruritički generalizirani osip (ljuštenje kože prstiju ili perianalno u kasnijoj fazi); 5. edem dlanova, tabana ili perianalne regije.

Bolest ima tri-fazični tijek; akutnu febrilnu fazu koja traje do 2 tjedna, subakutnu fazu u trajanju od 2-4 tjedna i rekoalescentnu fazu koja može trajati mjesecima. U akutnoj fazi bolest slabo reagira na antipiretike, djeca su iznimno nervozna i djeluju jako bolesno, vjerojatno radi aseptičkog meningitisa (16). Nerijetko djeca imaju gastrointestinalne simptome poput proljeva, povraćanja te pozitivni ultrazvučni nalaz hidropsa žučnjaka. Artritis, koji je najčešće oligo, a rijetko poliartikularnog oblika javlja se u 25% slučajeva, uglavnom zahvaća koljena, skočne zglobove i kukove. Nije destruktivan i obično dobro reagira na terapiju. Vaskulitis krvnih žila testisa može imitirati kliničku sliku epididimitisa ili torzije testisa s akutnom skrotalnom boli i lividnom bojom kože, nerijetko uz dizuričke tegobe. Kardiovaskularni simptomi u akutnoj fazi uključuju valvulitis, miokarditis i pe-

rikarditis, a rijetko u toj fazi i dilataciju, odnosno aneurizme koronarnih arterija, koje se javljaju u 20% neliječenih bolesnika (16). Razvoj aneurizmi možemo u nekih bolesnika predvidjeti ispitivanjem polimorfizma promotora kemokinskog gena TARC/CCL17 (17). Terapija bolesti intravenskim imunoglobulinima dovodi do rezolucije aneurizmi u 80% bolesnika. Do 10% bolesnika s promjenama koronarnih arterija ne zadovoljava sve kriterije za postavljanje dijagnoze (atipična Kawasakijeva bolest), a najveći rizik razvoja aneurizmi imaju djeca mlađa od 12 mjeseci. U 0,5 to 1% bolesnika se razvijaju tzv. "gigantske" (eng. *giant*) koronarne aneurizme koje ako su povezane s trombozom mogu biti fatalne (18). Infarkt miokarda je rijedak, ali i moguć u dječjoj dobi. Neprepoznata atipična Kawasakijeva bolest jedan je od najčešćih uzroka smrti nepoznatog porijekla u odraslih bolesnika (19,20). Diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir brojne infektivne bolesti poput EBV-a, adenovirusa, echo virusa, ospica, toksinima izazvane bolesti (sindrom toksičnog šoka, šarlah), hipersenzitivne reakcije poput Steven-Johnsonovog sindroma ili autoinflamatorne bolesti poput sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa (SoJIA) (16).

Ne postoji jednoznačan dijagnostički test. U laboratorijskim analizama nalazimo povišene vrijednosti leukocita s pomakom ulijevo, trombocitozu, anemiju, proteinuriju i leukocituriju, te ubrzanu sedimentaciju. Svi imunološki testovi su negativni, a u dijagnozi bolesti može pomoći hiperreakcija na PPD (patergija). Akutna faza bolesti zahtijeva hospitalizaciju, a liječi se aspirinom u visokim dozama (80-100 mg/kg/dan), te intravenskim imunoglobulinima (2 g/kg) u jednoj aplikaciji. Kada dijete postane afebrilno doza aspirina se prilagođava na anti-trombocitnu dozu od 3-5 mg/kg/dan. Primjena steroida je kontroverzna, a u akutnoj fazi se koristi rijetko, samo u 10-15% bolesnika koji ne postanu afebrilni nakon 2 aplikacije intravenoznih imunoglobulina, i to u obliku pulsne doze (30 mg/kg metilprednizolona). Alternativno se kod rezistentnih bolesnika može primijeniti i anti-TNF terapija infliksimabom (5 mg/kg) (21). Ehokardiogram srca se kod nekomplikiranih slučajeva radi na početku bolesti, nakon 2 tjedna, a onda svaka 6-8 tjedana radi procjene uspješnosti terapije u prevenciji nastupa koronarnih aneurizmi. Kod već formiranih aneurizmi pokazala se korisnom terapija ABCiksimabom (ReoPro - monoklonalni inhibitor glikoproteinskog receptora IIb/IIIa na trombocitima) (22).

Literatura

1. Weiss PF. Pediatric Vasculitis. *Pediatr Clin North Am* 2012 April;59(2):407-423.
2. Ozen S, Ruperto N, Dillon, MJ. et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006 July; 65(7): 936-941. Published online 2005 December 1. doi: 10.1136/ard.2005.046300. PMID: PMC1798210.
3. Yildiz C, Ozen S. The specificities of pediatric vasculitis classification. *Presse Med* 2013 Apr;42(4 Pt 2):546-50. Epub 2013 Mar 1.
4. Malik MA, Zia-ur-Rehman M, Nadeem MM. et al. Childhood primary angiitis of the central nervous system. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012 Sep;22(9):570-4.
5. Brogan P, Eleftheriou D, and Dillon MJ. Small vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010 June;25(6):1025-1035.
6. Demirkaya E, Ozen S, Pistorio A. et al. Performance of Birmingham Vasculitis Activity Score and disease extent index in childhood vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S162-8.
7. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2010 Jun;169(6):643-50.
8. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A. et al. EULAR/PRINTO/PReS criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis* 2010 May;69(5):790-7.
9. Lim CS, Lim SL. Henoch-Schönlein purpura associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Cutis* 2011 Jun;87(6):273-6.
10. Yang JH, Chuang YH, Wang LC. et al. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunity Reviews* 2008;7(3):179-184.
11. Lv J, Xu D, Perkovic V, Ma X. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 Jun;23(6):1108-16.
12. Zhou TB, Ou C, Qin YH, Luo W. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and Henoch-Schönlein purpura nephritis risk in Asian children. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Mar-Apr;30(2):315-6.
13. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M. Fukushima. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *J Med Sci* 2013;59(1):15-26.
14. Ge W, Wang HL, Sun RP. Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Eur J Pediatr* 2013 Aug 21. [Epub ahead of print]
15. Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U, D'Souza G, Garg I. Pulmonary hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura: case report and systematic review of the english literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Feb;42(4):391-400.
16. Gerding R. Kawasaki disease: a review. *J Pediatr Health Care* 2011 Nov-Dec;25(6):379-87.
17. Lee CP, Huang YH, Hsu YW, Yang KD. et al. TARC/CCL17 gene polymorphisms and expression associated with susceptibility and coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2013 Aug 13. doi: 10.1038/pr.2013.134. [Epub ahead of print].
18. Levy DM, Silverman ED, Massicotte MP, McCrindle BW, Yeung RS. Longterm outcomes in patients with giant aneurysms secondary to Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2005;32:928-934.
19. Kato H, Inoue O, Kawasaki T, Fujiwara H, Watanabe M, Toshima H. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992;340:1127-1129.
20. Paredes N, Mondal T, Brandão LR, Chan AK. Management of myocardial infarction in children with Kawasaki disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010 Oct;21(7):620-31.
21. Dominguez SR, Anderson MS. Advances in the treatment of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2013 Feb;25(1):103-9.
22. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 2002 Jan;109(1):E4.

Jadranka Morović-Vergles
Silva Pukšić
Ana Gudelj Gračanin

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Vaskulitisi velikih krvnih žila

Large vessel vasculitides

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava"
Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
jmorovic@kdbd.hr

Sažetak

U vaskulitise velikih krvnih žila ubrajamo gigantocelularni i Takayasuov arteritis. Gigantocelularni arteritis najčešći je oblik vaskulitisa u odraslih na koji treba pomisliti u starijih osoba s novonastalom glavoboljom, poremećajima vida, polimijalgijom reumatikom i/ili vrućicom nejasnog uzroka. Glukokortikoidi su osnova liječenja. Takayasuov arteritis je kronični panarteritis aor-

te i njezinih glavnih grana koji se javlja u mladim osoba. Premda sve velike arterije mogu biti zahvaćene, najčešće su zahvaćene aorta, arterije subklavije i karotidne arterije. Najčešći simptomi su klaudikacije gornjih udova, hipertenzija, bol u području karotida (karotidinija), omaglice i poremećaji vida. Rana dijagnoza i liječenje značajno poboljšavaju ishod bolesti.

Ključne riječi

vaskulitis velikih krvnih žila, gigantocelularni vaskulitis, Takayasuov arteritis

Summary

Large vessel vasculitis includes Giant cell arteritis and Takayasu arteritis. Giant cell arteritis is the most common form of vasculitis affect patients aged 50 years or over. The diagnosis should be considered in older patients who present with new onset of headache, visual disturbance, polymyalgia rheumatica and/or fever unknown cause. Glucocorticoides remain the cornerstone of therapy. Takayasu arteritis is a chronic panarteritis of

the aorta and its major branches presenting commonly in young ages. Although all large arteries can be affected, the aorta, subclavian and carotid arteries are most commonly involved. The most common symptoms included upper extremity claudication, hypertension, pain over the carotid arteries (carotidynia), dizziness and visual disturbances. Early diagnosis and treatment has improved the outcome in patients with TA.

Keywords

large vessel vasculitis, Giant cell arteritis, Takayasu arteritis

U skupinu vaskulitisa velikih krvnih žila ubrajamo gigantocelularni vaskulitis (GCA) i Takayasuov arteritis (TA).

GCA je sistemski imunomno posredovani vaskulitis kojeg je prvi opisao Horton, a koji prvenstveno zahvaća velike i srednje velike arterije, posebice grane proksimalne aorte. To je najčešći vaskulitis u odrasloj dobi. Incidencija GCA općenito je iznad 17/100.000 osoba u dobi od 50 ili više godina (1). Klinički se GCA očituje glavoboljom, polimijalgijom reumatikom (PMR - naziv za bolnost i jutarnju ukočenost u mišićima ramenog i/ili zdjelice (obruča i vrata), klaudikacijama u području čeljusti, gubitkom vida (na jednom ili oba oka) i vrućicom (2,3). Bolesnici se nerijetko žale i na osjetljivost vilišta, umor, gubitak apetita i/ili gubitak tjelesne težine, bol u grlu i jeziku, suhi kašalj, artralgijske bolove u mišićima ruku pri radu i/ili vježbi. Lokalizirani GCA simptomi posljedica su vaskularne insuficijencije i ishemije tkiva (2,4).

Etiologija GCA nije poznata. Podaci upućuju na genetsku predispoziciju i okolišne čimbenike (moguće infekcije s *Mycoplasma pneumoniae*, Parvovirusom 19 i *Chlamydia pneumoniae*) kao važne čimbenike u nastanku bolesti. U GCA dolazi do lokalne aktivacije T stanica i makrofaga u stijenkama zahvaćenih krvnih žila i stvaranja proupalnih citokina. Upala arterijske stijenke s posljedičnom brzom i koncentričnom hiperplazijom intime te okluzijom žile dovodi do teških ishemičnih komplikacija koje vidimo u bolesnika s GCA (5). Važnu ulogu u započinjanju vaskulitičnog procesa imaju dendritičke stanice koje se nalaze u adventiciji. One stvaraju kemokine, novače i lokalno aktiviraju T stanice. Aktivirane T stanice stvaraju interferon gama (IFN- γ) koji potiče diferencijaciju i migraciju makrofaga i stvaranje orijaških stanica. U adventiciji makrofazi stvaraju proupalne citokine (IL-1, IL-6), a u mediji i intimi doprinose ozljeđi arterija stvaranjem metaloproteinaza i dušičnog oksida. Ovi destruktivni mehanizmi u stijenci arterije udruženi su s reparacijskim mehanizmima koji uključuju sekreciju angiogenetskih čimbenika, primjerice, PDGF (eng. *platelet derived growth factor*) i VEGF (eng. *vascular endothelial growth factor*). Sve navedeno vodi degradaciji lamine elastike interne i hiperplaziji sa sljedstvenom okluzijom krvne žile. Premda su upalni citokini, poput IL-1 i IL-6, važni u patogenezi GCA, čini se da IFN- γ ima glavnu ulogu kako u patogenezi tako i u razvoju teških ishemičnih manifestacija koje vidimo u bolesnika s GCA. Naime, IFN- γ je nađen u gotovo 70% biopтата temporalne arterije bolesnika s GCA, a nije nađen u onih s izoliranom PMR. Nadalje, visoka transkripcija IFN- γ mRNK udružena je s nastankom orijaških stanica i podatkom o kranijalnim ishemičkim simptomima u GCA bolesnika.

GCA počinje naglo (gubitkom vida) ili postepeno s nespecifičnim simptomima (umor, gubitak težine, depresija,

malaksalost) i/ili klasičnim simptomima glavobolje, poremećajima vida, PMR (2). Glavni uzrok ireverzibilnog gubitka vida je GCA (6). Najčešća očna manifestacija u bolesnika s GCA je prednja ishemijska optička neuropatija (eng. *anterior ischaemic optic neuropathy* - AION) (6). Oko 1/3 bolesnika početno se očituje atipično: vrućicom nepoznatog uzroka, klaudikacijama, mononeuritisom multiplex, glositisom ili teškom anemijom. Iako se na GCA odnosi samo 2% svih vrućica nepoznatog uzroka, taj postotak doseže 16% u dobi iznad 65 godina.

Biopsija temporalne arterije (eng. *temporal artery biopsy* - TAB) je zlatni standard u dijagnozi GCA (7). Negativan nalaz ne isključuje dijagnozu, jer su promjene u krvnoj žili segmentalne. Stoga, neki autori preporučuju da duljina biopтата temporalne arterije ne bude kraća od 1,5 cm. U bolesnika s izrazitom kliničkom sumnjom na GCA, u slučaju negativnog nalaza, preporuča se učiniti kontralateralnu biopsiju. Dodatni dijagnostički testovi uključuju krvne testove (sedimentaciju eritrocita, C-reaktivni protein, trombocite) i slikovne pretrage (ultrazvučni pregled arterija, angiografiju, magnetsku rezonancu - MR i pozitronsku emisijsku tomografiju - PET) (7,8). Od slikovnih pretraga visoko-rezolucijskim kolor doplerskim ultrazvučnim (eng. kratica CDUS) pregledom upalom zahvaćenih temporalnih arterija jasno se uočava koncentrično hipoehogeno zadebljanje stijenke krvne žile koje se naziva "halo", a posljedica je edema upaljene stijenke (9). Schmidt i suradnici izvjestili su da nalaz "halo" znaka ima specifičnost od 100% i osjetljivost od 73% za dijagnozu GCA, dok je nalaz stenoza i okluzija, premda čest (u oko 80% bolesnika) manje osjetljiv i specifičan za GCA (7-9). MR može biti od velike pomoći u ranoj dijagnozi vaskulitisa velikih krvnih žila. Poznato je da oko četvrtine svih bolesnika od GCA ima znakove zahvaćenosti velikih krvnih žila koje mogu rezultirati nastankom stenoza i aneurizmi (u prosjeku nastaju od jedne do 6 godina od dijagnoze GCA). Tipične promjene upalom zahvaćenih žila uključuju zadebljanje i edem stijenke, što prethodi razvoju stenoza ili aneurizmi koje su vidljive angiografskom pretragom. Stoga MR utvrđuje promjene u ranoj fazi bolesti u kojoj je angiografski nalaz negativan. I MR i CT su posebno značajni za pregled velikih krvnih žila kao što je torakalna i abdominalna aorta (koje su često zahvaćene u GCA). 18-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija (FDG/PET) može dijagnosticirati zahvaćenost velikih krvnih žila u GCA zbog mogućnosti otkrivanja infiltrata upalnih stanica u stijenkama krvnih žila. Prednost PET-a u usporedbi s drugim slikovnim metodama je u mogućnosti otkrivanja i težine i proširenosti upale te u procjeni aktivnosti bolesti. Zbog velikog unosa FDG u mozak, PET nije od pomoći u procjeni zahvaćenosti srednje velikih krvnih žila (temporalne, kranijalne arterije) i ne daje informaciju ni o strukturi stijenke niti o

prohodnosti žile. Osim visoke cijene, ovaj važan nedostatak u vizualizaciji srednje velikih krvnih žila glavno je ograničenje primjene PET-a u dijagnostici vaskulitisa srednje velikih krvnih žila.

Osnova liječenja GCA su glukokortikoidi (GK), uz dodatnu primjenu citostatika i antiagregacijskih lijekova (7). Cilj liječenja jest prevencija ishemijskih oštećenja, zaustavljanje gubitka vida zahvaćenog oka i prevencija zahvaćanja drugog oka. Daljnja istraživanja su potrebna sa svrhom razvoja specifičnijih i osjetljivijih dijagnostičkih testova te novih modaliteta liječenja koji bi doprinjeli manjoj uporabi GK.

Takayasuov arteritis (TA) je kronični panarteritis aorte i njezinih velikih ogranaka koji se javlja u mladih osoba. Upala arterija općenito uzrokuje stenoze ili okluzije, premda mogu nastati i aneurizme. Dr Mikito Takayasu prvi je 1908. godine opisao 21-godišnju bolesnicu s ovim oblikom vaskulitisa koji je tek 1939. dobio naziv Takayasuov arteritis. Sinonimi za TA su: bolest bez pulsa, okluzivna tromboartropatija, sindrom luka aorte i Martorellov sindrom. Incidencija TA je oko 1-2/1.000.000/godinu i češći je u Japanu. Istraživanja u Japanu upućuju na predominaciju TA u žena u omjeru 9:1, tipično u mladih žena u dobi od 10-30 godina. Prevalencija TA u Europi je oko 5-7/milijun. Etiopatogeneza TA je nepoznata. Istraživanja upućuju na moguću udruženost s infekcijom *Mycobacterium tuberculosis*, a i nekim drugim mikroorganizmima uključujući spirohete, bakterije i viruse. TA može se javiti i uz druge autoimune bolesti, primjerice, Stilovu bolest, sistemski eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom, upalne bolesti crijeva, seronegativni spondiloartritis i druge (10,11). Imunosne abnormalnosti uključujući antiaortoendotelna antitijela ali i stanične imune mehanizme - povećan broj CD8+ (supresorskih/citotoksičnih) T staničnih depozita u upaljenoj stijenci arterija udruženih s povećanim brojem limfocita u cirkulaciji upućuju na hipotezu o imunosno posredovanoj bolesti. Nedavna istraživanja su pokazala povećane količine TNF- α , T stanice sa stvaranjem ni-

skih vrijednosti IL-2 i nalaz $\gamma\delta$ T stanica u bolesnika s aktivnim u odnosu na inaktivni TA. Prema istraživanjima na mišjim modelima supresija TNF- α , ali ne i IL-6, prevenira razvoj aortitisa što upućuje da su IL-1 i TNF- α ključni medijatori upale u aorti. TA je panarteritis koji se tipično javlja kao segmentalna lezija. Postoji akutna upalna floridna faza i kronična fibrotička faza, koje mogu biti prisutne i istvremeno.

Klinički se TA očituje raznoliko ovisno o tome koja je žila zahvaćena i ovisno o stadiju bolesti. Nespecifični simptomi uključuju vrućicu, mijalgije, artralgijske gubitak na tjelesnoj težini i anemiju. Mogu se javiti i poremećaji vida, ali teži poremećaji s gubitkom vida su rijetki. Najčešći simptomi su klaudikacije u rukama, hipertenzija, bol u području karotidnih arterija (karotidinija), omaglice i poremećaji vida (10-12). Svaki drugi bolesnik od TA žali se na mijalgije, artralgijske i bol u prsnom košu. Kronična upala aorte i njezinih ogranaka može rezultirati stenozama, okluzijom, dilatacijom i aneurizmom (13). Najčešća kardijalna komplikacija je aortna regurgitacija zbog dilatacije korjena aorte, a javlja se u 5-55% bolesnika (14).

Za razliku od GCA biopsija krvne žile sa sljedstvenom patohistološkom dijagnozom gotovo nije moguća. Nema specifičnog testa kojim bi se potvrdila dijagnoza jer čak i u ranoj (upalnoj) fazi bolesti reaktanti akutne faze ne moraju biti povišeni te se zbog toga nerijetko kasni u postavljanju dijagnoze. S obzirom da je oko 20% bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze asimptomatsko od neprocjenjive je važnosti detaljan klinički pregled posebice auskultacija vaskularnih šumova i otkrivanje nedostaka odnosno razlike pulsa i tlaka na udovima.

Glukokortikoidi su osnova i u liječenju TA, a dodatna imunosupresivna terapija se razmatra u bolesnika s relapsom bolesti ili u onih koji ne toleriraju GK. Kiruško liječenje je indicirano u pojedinim bolesnika, najbolje po smirivanju akutne upale iako ona nije kontraindikacija u slučaju kritične ishemije vitalnog organa. Rana dijagnoza i rano liječenje značajno poboljšavaju ishod bolesnika.

Literatura

1. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ. i sur. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009;61:1454-61.
2. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:289-93.
3. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H. i sur. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:484-92.
4. Morović-Vergles J, Galešić K. Giant-cell temporal arteritis in 17-year-old male. *J Vasc Surg* 2006;44:1133-4.
5. Villa-Forte A. Giant cell arteritis: suspect it, treat it promptly. *Cleve Clin J Med* 2011;28:265-70.
6. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:417-22.
7. Ness T, Biey TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:376-86.
8. Pipitone N, Versari A, Saivariani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel

- vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:403-8.
9. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K., Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-42.
10. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu s arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol* 2005;34:284-92.
11. Morović-Vergles J. Takayasu s arteritis associated with antiphospholipid antibodies. *Rheumatol Int* 2006;26:773-4.
12. Galešić K, Morović-Vergles J, Živko M, Račić I, Vergles D, Borković Z. i sur. Renovascular hypertension due to Takayasu arteritis - a case report. *Reumatizam* 2005;52(1):28-32.
13. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu s arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:S86-S91.
14. Luqmani R. Large vessel vasculitides: update for the cardiologist. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:578-84.

Ilza Salamunić¹
Dušanka Martinović Kaliterna²

¹Odjel za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Split

²Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

Laboratorijska dijagnostika ANCA-vaskulitisa

Laboratory diagnostics of ANCA-vasculitis

Adresa za dopisivanje:

doc.dr.sc. Ilza Salamunić

Odjel za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split
ilza.salamunic@gmail.com

Sažetak

Vaskulitisi malih krvnih žila udruženi sa antineutrofilnim citoplazmatskim autoantitijelima (ANCA) su rijetke bolesti karakterizirane infiltracijom upalnih stanica i nekrozom stijenke krvne žile. Klasična citoplazmatska ili C-ANCA i tipična perinuklearna ili P-ANCA prepoznaju proteinazu 3 (PR3-ANCA) i mijeloperoksidazu (MPO-ANCA). Atipična ANCA prisutna su u upalnim bolestima crijeva, autoimunim bolestima jetre, raznim infek-

cijama i lijekovima izazvanim vaskulitisima. Ta atipična ANCA prepoznaju različite ciljane antigene. Važno je jasno razlikovati PR3-ANCA i MPO-ANCA kao pouzdane biomarkere pri dijagnozi i praćenju aktivnosti bolesti od "atipičnih" ANCA. Prema dogovoru se ANCA otkrivaju metodom indirektno imunofluorescencije (IIF), a za dokazivanje specifičnih autoantitijela i njihovih ciljnih antigena koriste se enzimski imunotestovi.

Ključne riječi

ANCA, vaskulitis, laboratorijska dijagnostika

Summary

The antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) are associated with distinct forms of primary small vessel vasculitides, collectively referred to as ANCA-associated vasculitis (AAV). ANCA were originally identified by IIF. Importantly, however, only ANCA directed to PR3 (PR3-ANCA) or MPO (MPO-ANCA) are relevant for

the diagnosis AAV, there is international consensus that ANCA should be detected by a combination of IIF and antigen-specific assays, i.e. detection of PR3 and MPO-ANCA. Several novel technologies have become available for antigen-specific ANCA detection.

Keywords

ANCA, vasculitis, clinical laboratory diagnosis

Uvod

Vaskulitisi su heterogena skupina kliničkih sindroma obilježenih upalom krvnih žila. Vaskulitisi malih krvnih žila su u većini slučajeva povezani s autoimunim oštećenjem krvnih žila nakon taloženja imunokompleksa u njihovoj stijenci. Povezani su s pojavom antineutrofilnih citoplazmatskih autoantitijela (eng. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* - ANCA) koja se mogu vezati s aktiviranim neutrofilnim granulocitima, koji pojačano otpu-

štaju kemokine i citokine koji izazivaju upalu i oštećuju okolne krvne žila (1,2).

Laboratorijska dijagnostika vaskulitisa temelji se na otkrivanju ANCA, kao i testova kojima se utvrđuje imunološki tip reakcije i prisustvo upale: imuni kompleksi, reuma faktor (RF), krioglobulini, komplement, imunoglobulini, antinuklearna antitijela (ANA), virusi, C-reaktivni protein i dr.

Identifikacija ANCA autoantitijela

Postoji velik broj antigena koji se primjenjuju za otkrivanje autoantitijela povezanih sa specifičnim sistemskim ili organskim autoimunim bolestima. Klinička korisnost rezultata ovisi o kvaliteti laboratorijskih testova. Idealan dijagnostički test je visoko specifičan i osjetljiv. Također može prepoznati sve bolesnike koji boluju od određene bolesti te ne daje pozitivne rezultate za ispitanike koji ne boluju od bolesti.

ANCA su heterogena skupina cirkulirajućih autoantitijela koja prepoznaju proteine citoplazmatskih granula ili druge sastavnice citoplazme i jezgre neutrofilnih granulocita. Standardna metoda za otkrivanje ANCA jest indirektna imunofluorescencija (eng. *indirect-immunofluorescence* - IIF) na etanolom fiksiranim ljudskim granulocitima. Djelomična destrukcija lipidnog dvosloja citoplazmatskih granula omogućava oslobađanje sadržaja u citoplazmu. Jaki kationski enzimi uključujući i mijeloperoksidazu (MPO) vežu se za negativno nabijene nuklearne membrane, dok manje kationski enzimi, kao proteinaza 3 (PR3) ostaju u citoplazmi. Sukladno usuglašenim stajalištima ANCA pokazuju četiri različita imunofluorescentna uzorka na etanolom fiksiranim ljudskim granulocitima; klasična citoplazmatska ili C-ANCA, perinuklearna ili P-ANCA, izrazito perinuklearna ili "atipična" a/P-ANCA i atipična ANCA (3,4)

Citoplazmatski (C-ANCA) imunofluorescentni uzorak karakterizira sjajna zrnata fluorescencija citoplazme s izrazitom fluorescencijom septuma između jezgrinih segmenta. Ciljni autoantigen je PR3, enzim iz α -granula mijeloidnih stanica i granulocita te monocitnih lizosoma. Enzim se može dokazati i u ranoj fazi monomijeloidne diferencijacije. Pripada serinskim proteazama. Kationska PR3 proteolitički djeluje na elastin, fibronektin, laminin, tip IV kolagena i ima izražen antimikrobni učinak. α_1 -antitripsin je prirodni inhibitor. Enzim je kloniran, identificiran glikoprotein molekularne mase 29 kDa sa 228 aminokiselina. Aktivirani neutrofile oslobađaju PR3 nakon fuzije α -granula s plazmatskom membranom (5,6).

Perinuklearni (P-ANCA) imunofluorescentni uzorak karakterizira intenzivna fluorescencija periferije jezgre s djelomičnom fluorescencijom središnjeg dijela jezgre. Ciljni

autoantigen je MPO, a tek iznimno PR3. MPO, kationski protein iz α -granula, molekularne mase 146 kDa ima ključnu ulogu u produkciji reaktivnih oblika kisika te može potaknuti H_2O_2 na stvaranje hipoklorne kiseline, produkta snažnog mikrobicidnog učinka. Kationski naboj MPO favorizira njegovo pridruživanje anionskim strukturama kao što je glomerularna bazalna membrana (7,8).

Izrazita perinuklearna ili "atipična" a/P-ANCA, karakterizirana je izrazitom perinuklearnom fluorescencijom s minimalnom fluorescencijom unutar jezgre. Atipična a/P-ANCA protiv drugih ciljnih autoantigena se nalazi u kroničnim upalnim bolestima crijeva, autoimunim bolestima jetre, bolestima potpornih tkiva, raznim infekcijama i nekim vaskulitisima izazvanim lijekovima. Ta "atipična" a/P-ANCA prepoznaju različite ciljne antigene, kao katepsin G, laktoferin, aktin, tropomiozin, elastazu, baktericidni protein i histon 1. Neki predlažu da se ta autoantitijela ne ubrajaju u ANCA, nego da se nazovu autoantitijela specifična za neutrofile (NSE) jer se njihovi ciljni antigeni nalaze u jezgri i jezgrinoj membrani, a ne samo u citoplazmi neutrofilnih granulocita (1,5).

Atipični (a-ANCA) najčešće kombinacija citoplazmatske i perinuklearne fluorescencije (5). PR3-ANCA i MPO-ANCA su autoantitijela na kojima se temelji dijagnostika ANCA vaskulitisa, a karakteriziraju ih različita osjetljivost i specifičnost. Karakteristična su za aktivnu sistemsku bolest, u većini slučajeva a titar im korelira s aktivnosti bolesti i s uspješnosti terapije. Mogu poslužiti i u kliničkom praćenju bolesnika. Naime, ponovna pojava ili povišenje titra autoantitijela upućuje na egzacerbaciju bolesti (2).

Da se izbjegne propust u kliničkoj interpretaciji od presudne je važnosti jasno razlikovati PR3-ANCA i MPO-ANCA kao pouzdane biomarkere pri dijagnozi i praćenju aktivnosti bolesti u bolesnika s vaskulitisima od a/P-ANCA ili autoantitijela specifičnih za neutrofile (NSA) koja prepoznaju mnoge antigene u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva, jetre i bolestima potpornih tkiva. Oko 5% seruma koji pokazuju pozitivne P-ANCA ili "atipične" P-ANCA uzorke na etanolom fiksiranim granulocitima su negativni ELISA testom (9).

Tehnike i metode za otkrivanje antitijela

Laboratoriji koji se bave dijagnostikom autoimunih bolesti, primjenjuju imunotestove kao osnovnu tehniku otkrivanja autoantitijela. Važni antigeni su dobro karakterizirani, što je bitno za razlikovanje metoda kojima se otkrivaju autoantitijela (10,11). Testovi probira za otkrivanje autoantitijela provode se za brojne sistemske i organske autoimune bolesti. Zahtjevi za provođenjem tih testova znatno su porasli, najviše zbog povećanog poznavanja prirode autoantitijela.

Imunofluorescencija

Primjenom IIF u dijagnostici ANCA autoantitijela iz bolesnikova seruma prepoznaju nedefinirane antigene te pokazuju karakterističan izgled koji se može povezati s određenom bolesti. Karakterističnim izgledom IIF pozitivnih uzoraka procjenjuje se koji specifični antigena treba tražiti u uzorku seruma bolesnika.

IIF je osjetljiva metoda, pa ipak nedovoljno specifična, a postoje i ograničenja kao što su varijacija supstrata, subjektivno tumačenje rezultata, niska ponovljivost i manjak standardizacije (10). Kako bi se prevladala ova ograničenja, nedavno su uvedeni potpuno automatizirani IIF sustavi za tumačenje rezultata testa s programima za prepoznavanje specifičnog izgleda ANCA. Analiza ANCA autoantitijela tehnikom IIF, za sada, ostaje glavnom metodom dijagnosticiranja, ali postoji konsenzus da se specifično autoantitijelo na PR3-ANCA ili MPO-ANCA u dijagnostici ANCA pridruženih vaskulitisa potvrđuje enzimskim imunotestovima (12).

Enzimski imunotest

Enzimski imunotest ELISA (eng. *enzyme-linked immunosorbent assay*) u analizi koristi antigene izolirane iz ljudskih granulocita ili rekombinantne antigene. Specifičnost testa ELISA za mjerenje koncentracije autoantitije-

la jako ovisi o kvaliteti primjenjenih antigena te je važno da antigen ima identičnu sekvencu, konformaciju i posttranslacijske modifikacije kao i ljudski antigen.

Enzimski imunotest (eng. *enzyme immunoassay* - EIA) je danas u širokoj uporabi za otkrivanje specifičnih nuklearnih ili citoplazmatskih antigena kod organskih ili sistemskih imunoloških poremaćaja (1).

Višestruki imunotestovi

Višestruki imunotestovi podržavaju otkrivanje višestrukih autoantitijela u jednom pokušaju u isto vrijeme.

Imunoblot (eng. *line-blot immunoassay*) je višestruki imunotest koji može paralelno analizirati različite tipove autoantitijela. Imunoblot s trakama koristi gotovo jedino rekombinantne antigene, koji su imobilizirani na najlonskoj test traci. Kad ih se inkubira sa serumom, autoantitijela iz uzorka vežu se na linije antigena na traci, a vizualiziraju se dodatnim reakcijama.

Tehnologija mikropostroja

Tehnologija mikropostroja kod kojeg su antigeni smješteni ravno na dnu (eng. *planar*) razvijena je i primjenjuje se za istovremeno otkrivanje različitih autoantitijela korištenjem "sandwich" metode imunotesta.

Multipleks tehnologija

Kao alternativa mikropostrojima, razvijena je protočna citometrija, za testove temeljene na istovremenoj višestrukoj detekciji specifičnih antitijela (eng. *flow cytometry for multiplex bead-based assays*). Multipleks-tehnologija znači mogućnost spajanja višestrukih testova i istovremeno mjerenje više analita u jednom uzorku. Usporedba ELISA metode i multipleks-tehnologije kod bolesnika u ANCA pridruženom vaskulitisu dala je zadovoljavajuće rezultate. Osjetljivost, pouzdanost i točnost ovih testova slične su kao i kod ELISA postupaka (13).

Interpretacija rezultata

Prema usuglašenim stajalištima pozitivni ANCA IIF rezultati se izvještavaju kao, C-ANCA, P-ANCA i atipična ANCA, a kada se ne mogu odrediti zbog interferencije antinuklearnih antitijela (ANA), to treba naglasiti. Rezultat antigen specifičnog nalaza se izvještava arbitrarnim jedinicama u kombinaciji sa graničnim (eng. *cut-off*) vrijednostima. Rezultati testova koji koriste internacionalne standarde za kalibraciju se izražavaju u internacionalnim jedinicama (IU). Preporuka je da se kao rezultat pretrage izdaje objedinjen IIF ANCA i antigen specifični nalaz, te podaci o osjetljivosti i specifičnosti testa (4).

Predlaže se izražavanje rezultata pomoću omjera vjerojatnosti (eng. *likelihood ratio* - LR). Omjer vjerojatnosti za pozitivan rezultat pretrage (LR+) govori o tome koliko je puta vjerojatnije da će se pozitivan rezultat testa pojaviti u bolesnika nego u zdravog ispitanika,

ovisi o osjetljivosti i specifičnosti testa, a primjenjiv je na određenu kliničku situaciju. Pozitivan LR+ je najbolji pokazatelj za postavljanje dijagnoze što u praksi definira kliničar prema konkretnoj kliničkoj slici. Omjer vjerojatnosti za negativan rezultat (LR-) je dobar pokazatelj za odbacivanje dijagnoze. Laboratorijske metode koje se primjenjuju za otkrivanje ANCA također utječu na omjer vjerojatnosti (3). Očito je da antigen-specifični testovi za otkrivanje ANCA u dijagnostici ANCA vaskulitisa imaju prednost u odnosu na IIF, međutim i između različitih antigen-specifičnih testova može postojati razlika, pogotovo kada granične vrijednosti nisu jasno definirane.

Laboratoriji koriste različite tehnike i metode u dijagnostici ANCA autoantitijela te interpretacija rezultata pomoću omjera vjerojatnosti podrazumijeva određiva-

nje LR prema primjenjenim testovima određenog laboratorija što u konačnici poboljšava dijagnostiku. Da bi se izbjegla varijabilnost u interpretaciji rezultata za ANCA vaskulitise potrebna je bolja standardizacija klinič-

kih manifestacija koje opravdavaju zahtjeve za određivanjem ANCA autoantitijela i standardizacija testova za njihovim dokazivanjem koji se primjenjuju u laboratorijskoj dijagnostici.

Zaključak

Razvoj tehnologije i automatizacija u laboratorijskoj dijagnostici ANCA prati i porast zahtjeva za određivanjem ANCA autoantitijela. Često su zahtjevi nespecifični za određenu dijagnozu što dovodi do porasta lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Nadalje zbog velike vari-

jabilnosti među testovima može doći do razlike u rezultatima, što smanjuje stupanj pouzdanosti njihove primjene. Ne postoji univerzalno rješenje tih problema, međutim moguće je poboljšati zahtjeve kliničara i stupanj standardizacije tehnika i metoda u laboratorijskoj dijagnostici.

Literatura

1. Wiik A. Laboratory Diagnostics in Vasculitis Patients. *IMAJ* 2001;3:275-277.
2. Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E. Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology* 2000;39:245-252.
3. Damoiseaux J, Austen J, Cohen Tervaert WJ. ANCA Diagnostics in Clinical Practice: New Developments. In: Amezua-Guerra LM, ed. *Advances in the Diagnosis and Treatment of Vasculitis*. 2011. Available from: <http://www.intechopen.com/books>.
4. Savige J, Goeken J, Pusey C. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003;120:312-318.
5. Malenica B. Laboratory standard in the diagnosis and therapy monitoring of autoimmune disease: Vasculitis. *J Int Fed Clin Chem Lab Med* 2006;17(3):1-16.
6. Flores-Suárez LF. Laboratory Investigation in the Diagnosis of Vasculitis. *Curr Rheumatology Reports* 2009;11(6):395-401.
7. Gou SJ, Xu PC, Chen M, Zhao MH. Epitope Analysis of Anti-Myeloperoxidase Antibodies in Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *PLoS ONE* 2013; 8(4): e60530. www.plosone.org.
8. Arnhold J. Free radicals - friends or foes? *Biochemistry (Moscow)* 2004;69(1):8-15.
9. Stegeman CA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2077-2080.
10. Salamunić I. Laboratorijska dijagnostika autoimunih bolesti - nove tehnologije, stare nedoumice. *Biochemia Medica* 2010;20(1):45-56.
11. Van Der Geld YM, Limburg PC, Kallenberg CGM. Characterization of monoclonal antibodies to proteinase 3 (PR3) as candidate tools for epitope mapping of human anti-PR3 autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1999;118:487-496.
12. Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani A. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2010;160:143-160.
13. Damoiseaux J, Vaessen M, Knapen Y, Csernok E, Stegeman CA, van Paassen P, Cohen Tervaert JW. Evaluation of the FIDIS Vasculitis Multiplex Immunoassay for Diagnosis and Follow-up of ANCA-Associated Vasculitis and Goodpasture's Disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:454-463.
14. Drooger JC, Dees A, Swaak AJG. ANCA-Positive Patients: The Influence of PR3 and MPO Antibodies on Survival Rate and The Association with Clinical and Laboratory Characteristics. *Open Rheumatol J* 2009;3:14-17.

Dušanka Martinović Kaliterna¹
Ivanka Marinović²
Ilza Salamunić³

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

²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

³Odjel za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Split

Vaskulitisi povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA)

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitides

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna
Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Šoltanska 1 ♦ 21000 Split
d.martinovic@inet.hr

Sažetak

Vaskulitisi malih krvnih žila, koji su povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA), skupina su rijetkih bolesti koje obilježava infiltracija upalnim stanicama i posljedična nekroza stijenki krvnih žila. Smatra se da ANCA imaju značajnu ulogu u patogenezi ovih bolesti. Dokazano je da potiču endotelnu aktivaciju te pojačavaju migraciju i adheziju neutrofila za stijenku krvne žile. Obilježje granulomatoznog poliangiitisa je nastajanje nekrotizirajućih granuloma gornjeg i donjeg dijela respi-

ratornog sustava. Najčešća radiološka obilježja na plućima su fiksni infiltrati, noduli i kavitacije. Mikroskopski poliangiitis zahvaća bubrege - glomerulonefritis i pluća - kapilaritis, a može zahvatiti i srednje velike krvne žile. Značajke eozinofilne granulomatoze s poliangiitisom su astma, periferna eozinofilija, eozinofilna infiltracija tkiva, najčešće pluća, te mononeuritis multiplex. Diferencijalno dijagnostički važno je razlikovati ANCA vaskulitise od infekcija, malignih bolesti i bolesti vezivnog tkiva.

Ključne riječi

vaskulitisi, antineutrofilna citoplazmatska protutijela, krvna žila, upala, nekroza, poliangiitis

Summary

The anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitides are a group of uncommon diseases characterised by inflammatory cell infiltration and ne-

croisis of blood vessel walls. ANCA there has been considerable progress towards understanding their pathogenesis. This results in endothelial activation with in-

creased transmigration and adherence of neutrophils to vessel walls. Specific for granulomatosis with polyangiitis are nasal or oral inflammation and development of oral ulcers and purulent or bloody nasal discharge. The chest radiograph usually showed the presence of nodules or fixed infiltrates. Microscopic polyangiitis affects the smallest blood vessels and may also affect medium-sized vessels, demonstrates the tropism for the kidneys

- glomerulonephritis and lungs - pulmonary capillaritis. The characteristic features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis are asthma, eosinophilia in peripheral blood, sinusitis and pulmonary infiltrates which may be transient, than mononeuritis multiplex. It is important to differentiate ANCA vasculitis and syndromes that may mimic them, particularly infection, malignancy and connective tissue disease.

Keywords

vasculitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, blood vessel, inflammation, necrosis, polyangiitis

Uvod

Vaskulitisi povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA) su rijetke bolesti obilježene infiltracijom stijenke krvne žile upalnim stanicama te posljedičnom nekrozom. Kliničke manifestacije ovise o veličini i lokaciji zahvaćene krvne žile. Kod ANCA povezanih vasku-

litisa (AAV) zahvaćene su najčešće male, a ponekad i srednje velike krvne žile (1). ANCA protutijela su, uz genetsku sklonost, bitna u etiopatogenezi ovih bolesti. Novije studije govore o povezanosti PR3-ANCA sa HLA-DP, SERPINA1 PRTN3, dok je MPO-ANCA povezan s HLA-DQ (2).

Definicija

Prema definiciji *Chapel Hill Consensus* (2012), AAV su nekrotizirajući vaskulitisi koji nemaju imune depozite te najčešće zahvaćaju male krvne žile (kapilare, venule, arteriole ili male arterije), te su povezani s MPO-ANCA ili PR3 ANCA. Nemaju svi bolesnici prisutna ova protutije-

la, neki su ANCA negativni. Stari naziv Wegenerova granulomatoza zamijenjen je s nazivom granulomatozni poliangiitis (GPA), za Churg-Strausov sindrom rabi se naziv eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA), a treći je oblik mikroskopski poliangiitis (MPA) (1).

Etiologija i patogeneza

Davies i suradnici su prvi put opisali ANCA protutijela 1982. godine, dok se njihova povezanost s GPA spominje 1985. godine. Citoplazmatska ANCA (cANCA) usmjerena su na serin PR3 smješten u azurofilnim granulama, dok su perinuklearna ANCA (pANCA) usmjerena na MPO, enzim iz auzorofilnih granula koji katalizira peroksidaciju klorida u hipoklorit. Anti-PR3 protutijela su visoko specifična (>90%) za GPA, dok su protutijela na MPO vezana za MPA i EGPA ali su manje specifična. ANCA protutijela prate aktivnost bolesti što podržava njihov značaj u patogenezi bolesti (3).

Čimbenici okoliša, infekcije, brojni lijekovi mogu potaknuti otpuštanje proinflammatornih citokina i kemokina koji utječu na pojačanu ekspresiju adhezijskih molekula i neutrofila. Translokacija ANCA antigena (PR3 i MPO) iz lizozomalnog dijela na staničnu površinu omogućava kontakt s ANCA što rezultira endotelnom aktivaci-

jom te pojačanom migracijom i adherencijom neutrofila prema stijenci krvnih žila. ANCA posredovana aktivacija neutrofila potiče stvaranje reaktivnih kisikovih radikala, degranulaciju neutrofila i otpuštanje proteolitičkih enzima (4). Usporedna aktivacija neutrofila i endotela vodi ka razvoju vaskulitisa. *In vivo* studije su pokazale patološki potencijal MPO-ANCA za razvoj nekrotizirajućeg glomerulonefritisa i plućnog kapilaritisa, dok za PR3-AAV nedostaje animalni model. Duna i suradnici su ispitivali učinak inhalacijskih čimbenika na razvoj GPA, te su našli povezanost sa zahvaćenošću pluća. Kao mogući okidači spominju se i solventi, silika, cjepiva i alergije (5).

Brojni lijekovi se povezuju s AAV. Pojavnost visokog titra MPO protutijela povezuje se s uzimanjem hidralazina, propiltiouracila i alopurinola, dok se razvoj EGPA povezuje s uzimanjem leukotriena (6,7).

Klinička slika

Granulomatozni poliangiitis (GPA)

Obilježje GPA je nastajanje nekrotizirajućih granuloma gornjeg i donjeg dijela respiratornog sustava. Bezbolne

ulceracije sluznice usne i nosne šupljine, rinoreja, epistaksa, razaranje nosne hrskavice i kosti te sedlasta promjena izgleda nosa, karakteristična su obilježja ove bo-

lesti. Kod 85% bolesnika, tijekom trajanja bolesti, javlja se recidivirajući sinusitis sa radiološki vidljivim koštanim erozijama. Često se javljaju grlobolje i promuklost, rjeđe opstrukcije gornjih dišnih puteva, dok laringotrahealna bolest može biti i asimptomatska (6).

Promjene na plućima javljaju se u 87% bolesnika i mogu izazvati kašalj, zaduhu, hemoptizu i pleuritis. Najčešća radiološka obilježja su fiksni plućni infiltrati i noduli, kavitacije, hemoragije i hilarna adenopatija (8). Zahvaćenost bubrega javlja se u 18% bolesnika i može biti asimptomatska. Klinički se može očitovati od asimptomatske mikro ili makrohaturije, blage proteinurije, sve do brzo progresivnog glomerulonefritisa koji može dovesti do renalne insuficijencije i koji zahtijeva imunosupresivnu terapiju te ponekad i dijalizu (9). Histološko obilježje bolesti je granulomatozna upala, vaskulitis i nekroza. Kožne manifestacije javljaju se u 50% bolesnika u obliku ulceracija, palpabilne purpore, papula i nodula (8). *Mononeuritis multiplex* je rjeđe klinički izražen ali može biti otkriven u subkliničkom obliku u ≤50% bolesnika (10). Bolest oka javlja se u 50% bolesnika. Može zahvatiti bilo koji segment oka, te se očitovati kao keratitis, konjunktivitis, skleritis, episkleritis, uveitis, orbitalni pseudotumor, okluzija retinalnih krvnih žila te optički neuritis (9). Gubitak vida opisan je u ≤8% bolesnika (11). Bolesnici se žale na pojačan umor, opću slabost, mialgije i artralgijske, dok je sinovitis prisutan u oko 25% bolesnika (11).

Mikroskopski poliangiitis (MPA)

Za MPA je karakterističan nekrotizirajući vaskulitis i zahvaćenost bubrega i pluća. Bolesnici s MPA imaju ne-

ka slična klinička obilježja kao oboljeli od GPA vaskulitisa te ih je u ranoj fazi bolesti teško razlikovati (9,10). Glavna klinička obilježja bolesti su glomerulonefritis i kapilaritis s alveolarnim krvarenjima. Za bolest bubrega karakterističan je histološki nalaz paucimunog fokalnog nekrotizirajućeg vaskulitisa malih krvnih žila (arterija i vena), bez granulomatozne upale. *Mononeuritis multiplex* javlja se kod 20% oboljelih. Očni i nazofaringealni simptomi rijeđi su nego u GPA, te se javljaju u 30% slučajeva (9).

Eozinofilna granulomatoza sa poliangiitisom (EGPA)

Astma, periferna eozinofilija i sistemski vaskulitis su glavna obilježja ove bolesti. Astma se javlja kasno s obzirom na životnu dob i pogoršava se progresijom vaskulitisa (10). Zahvaćenost gornjih dišnih puteva uključuje alergijski rinitis, recidivirajući sinusitis i nazalnu polipozu. *Mononeuritis multiplex* je važno obilježje EGPA i javlja se u 70% oboljelih (8). Bolest srca je česta, javlja se u 47% oboljelih i najčešći je uzrok smrti kod ovih bolesnika. Klinički se očituje kao kongestivno zatajenje srca, restriktivna kardiomiopatija i perikarditis, bubrezi su rijetko zahvaćeni (11).

Histološki se radi o granulomatoznom nekrotizirajućem vaskulitisu s eozinofilnom ekstravaskularnom infiltracijom. Radiološkom obradom pluća, u 77% bolesnika, uočljivi su prolazni infiltrati koji uz astmu, eozinofiliju, sinusitis, mononeuritis multiplex i ekstavaskularnu eozinofiliju u biopatu tvore klasifikacijske kriterije za EGPA. Prisutnost ≥4 navedenih kriterija ima senzitivnost 85,0% i specifičnost od 99,7% (1,7).

Dijagnostika

Važno je razmišljati o sistemskom vaskulitisu u bolesnika koji se prezentira kliničkom slikom zahvaćenosti više organskih sustava kao što je slučaj kod bolesnika s malignitetom, infekcijama i bolestima vezivnog tkiva (10). Posebno je važno isključiti infekcije jer se u liječenju vaskulitisa koriste kortikosteroidi i drugi imunosupresivni lijekovi (12).

Procjena organskih oštećenja

Analiza urina je osjetljiva pretraga u otkrivanju oštećenja bubrega. Aktivni sediment urina s prisutnim eritrocitima ili njihovim partiklima upućuje na glomerularnu bolest. Unatoč urednim vrijednostima ureje i kreatinina, bolest bubrega može biti aktivna, stoga je neophodna biopsija bubrega u cilju potvrde dijagnoze i procjene stupnja upale (13). Leukocitoza je specifična za vaskulitis premda može biti povezana s infekcijom, leukopenija se rijetko sreće u vaskulitisu, u načelu je povezana s sistemskim lupusom (SLE) ili prethodnom imunosupresivnom terapijom (12). Značajna eozinofilija u perifernom razmazu karakteristična je za EGPA (6). Anemija je najčešće hipokromna i nastaje uslijed kronične upale. Može nastati i kao posljedica krvarenja iz gastrointestinalnog i respiratornog sustava (14,15).

Reaktanti akutne faze (CRP i SE) povišeni su u vaskulitisima kao i u drugim upalnim stanjima. Preporuča se odrediti vrijednosti komponenti komplementa i antinuklearnih protutijela koje su bitne u diferencijalnoj dijagnozi sistemskog lupusa (12).

Radiološka pretraga pluća je neophodna za postavljanje dijagnoze vaskulitisa. Visokorezolutni CT važan je diferencijalno dijagnostički za dodatnu potvrdu dijagnoze i za praćenje učinka terapije (14).

Ultrazvučni pregled srca je neophodan radi isključenja dijagnoze bakterijskog endokarditisa i miksoma atrija. Miokarditis je posebice čest u EGPA (15,16).

Kod zahvaćenost gornjih dišnih puteva u dijagnostici se koristi standardni rentgenogram MRI, CT, te laringoskopija. Biopsija promjena gornjeg dišnog sustava se rjeđe izvodi jer je nalaz biopata nespecifičan (12). Biopsija pluća, bubrega, mišića i perifernih živaca važna je za procjenu težine vaskularnih zbiljanja (9).

ANCA protutijela dokazuju se metodom indirektno imuno fluorescencije. Oko 90% bolesnika s aktivnim GPA su ANCA pozitivni, premda odsutnost ANCA ne isključuje

dijagnozu GPA Kod njih je povišen titar C-ANCA, a samo 10% bolesnika ima povišen titar P-ANCA (16).

P-ANCA se nalazi u povišenom titru kod 70% oboljelih od MPA i 50% oboljelih od EGPA (17).

Procjena aktivnosti bolesti

Brojni složeni sustavi su postavljeni za procjenu aktivnosti bolesti kod vaskulitisa, a najprikladniji od njih je *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), te su

tu i *Groningen index* i *Vasculitis Activity Index* (VAI) (18,19). Oštećenja koja nastaju u vaskulitisu posljedica su bolesti i dijelom primjenjene terapije, te mogu biti trajna kada više nisu ovisna o upali ili aktivnosti bolesti (18,20).

Funkcionalna sposobnost bolesnika s vaskulitisom procjenjuje se SF-36 indeksom koji je dio *Vasculitis Integrated Assessment Log* (VITAL) (20).

Prognoza

Neliječeni AAV je brzo progresivna, najčešće smrtonosna bolest. Primjena immunosupresivne terapije povećala je petogodišnje preživljenje na 80-90%. Aktivni oblik bolesti i infekcije najčešći su uzrok smrti u prvoj godini

trajanja bolesti. Lošiju prognozu bolesti imaju bolesnici stariji od 50 godina, a prediktor loše prognoze je zahvaćenost bubrega, srca, gastrointestinalnog i respiratornog sustava te središnjeg živčanog sustava (18,20).

Literatura

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 Jan;65(1):1-11.
2. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S. et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2012 Jul;367(3):214-23.
3. Pollock W, Jovanovich S, Savige J. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) testing of routine sera varies in different laboratories but concordance is greater for cytoplasmic fluorescence (C-ANCA) and myeloperoxidase specificity (MPO-ANCA). *J Immunol Methods* 2009;347:19-23
4. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis - a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Jan;51(1):100-9.
5. Duna GF, Cotch MF, Galperin C, Hoffman DB, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol* 1998 Nov-Dec;16(6):669-70.
6. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000 Feb; 43(2):405-13.
7. Wechsler M, Finn D, Gunawardena D. et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000 Mar;117(3):708-13.
8. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Oct;50(10):1916-20.
9. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DG, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 May;51(5):926-31.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an inter-

- national consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 Feb;37(2):187-92.
11. Watts RA, Lane SE, Scott DG. et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001 Dec;60(12):1156-7.
12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 Mar;116(6):488-98.
13. Savage C, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *QJM* 1985 Aug;56(220):467-83.
14. Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998 Mar;91(3):219-29.
15. Masi AT, Hunder GG, Lie JT. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 Aug;33(8):1094-100.
16. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S. et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985 Feb;1(8426):425-9.
17. Hagen EC, Daha MR, Hermans J. et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998 Mar;53(3):743-53.
18. Carruthers D, Bacon P. Activity, damage and outcome in systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001 Jun;15(2):225-38.
19. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994 Nov;87(11):671-8.
20. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA. et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997 Feb;40(2):371-80.

Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

Liječenje vaskulitisa

Treatment of vasculitis

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka
srđan.novak@gmail.com

Sažetak

Liječenje vaskulitisa ovisi o etiologiji i tipu vaskulitisa. U liječenju sistemskih vaskulitisa glukokortikoidi su prvi lijekovi izbora. Dok je u vaskulitisima velikih krvnih žila često dovoljna primjena samo glukokortikoida u s ANCA povezanim vaskulitisima gotovo uvijek je potrebna inicijalna kombinacija glukokortikoida i imunosupresiva (u težim oblicima ciklofosfamid, a u lakšim metotreksat ili azatioprin). Terapija održa-

vanja u s ANCA povezanim vaskulitisima obično je metotreksat ili azatioprin. Od bioloških lijekova dosta se očekuje od primjene tocilizumaba u giganatocelularnom arteritisu, dok je u s ANCA povezanim vaskulitisima nedavno od regulatornih tijela odobrena primjena rituksimaba koji se smatra jednakovrijedan ciklofosfamid u indukciji remisije, a preferira se u relapsnim oblicima bolesti.

Ključne riječi

liječenje, sistemski vaskulitis

Summary

Treatment of vasculitis depends on etiology and type of vasculitis. Glucocorticoids are drug of choice in treatment of systemic vasculitis. While in vasculitis of large vessels treatment with glucocorticoids is often sufficient, in ANCA associated vasculitis almost always initial combination of glucocorticoids and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide in severe forms; azatioprin and methotrexate in moderate

disease) is needed. Maintenance therapy of ANCA associated vasculitis is methotrexate or azatioprin. From biologic therapy, in gigantocellular vasculitis treatment with tocilizumab has a great expectation, while in ANCA associated vasculitis recently rituximab was approved by regulatory agencies, and it is noninferior to cyclophosphamide in induction of remission and preferable in relapsing disease.

Keywords

systemic vasculitis, treatment

Uvod

Obzirom da se krvne žile zahvaćene vaskulitisom razlikuju u velični, tipu i lokalizaciji, razlikuje se i prognoza i liječenje vaskulitisa. Vaskulitisi često predstavljaju ozbiljnu, a ponekad i fatalnu bolest koja zahtijeva promptno prepoznavanje i liječenje. Ponekad je samo jedan organ zahvaćen vaskulitisom, dok u sistemskim oblicima može biti zahvaćeno više različitih organa. Distribucija zahvaćenih organa često sugerira određeni tip vaskulitisa ali česta su i preklapanja. Liječenje vaskulitisa ovisi o etiologiji i težini

vaskulitisa te o organu koji je zahvaćen vaskulitisom. Danas dostupni lijekovi (prvenstveno glukokortikoidi (GK) i imunosupresivi) vrlo uspješno pomažu u liječenju vaskulitisa i to naročito u akutnoj fazi bolesti. Međutim, tijekom primjene održavajuće terapije GK i imunosupresiva česte su nuspojave lijekova i superponirane infekcije. Podaci o mortalitetu govore da je u ranoj fazi bolesti on posljedica same bolesti, dok su smrti u kasnijem tijeku najčešće posljedica komplikacija liječenja (1).

Hipersenzitivni vaskulitisi

U blažih hipersenzitivnih vaskulitisa koji su posljedica reakcije na lijek, prekid lijeka uz primjenu antihistaminika je često dovoljan i dovodi do povlačenja vaskulitisa. Kratkotrajna primjena glukokortikoida često je neophodna u težih i opsežnijih oblika. U nekih bolesnika kožni vaskulitisi mogu postati kronični i ne može im se naći uzrok. U takvih oblika može se pokušati primje-

na nesteroidnih antireumatika ili kolhicina (2). U težih oblika te u hipokomplementemijskom urtikarijalnom vaskulitisu može se primijeniti dapson, a u rezistentnih ili sistemskih oblika, uključujući i Henoch-Schönleinova purpuru, imunosupresivni lijekovi, među kojima je na prvom mjesu metotreksat i ciklosporin (3).

Sistemske vaskulitisi

Sistemske vaskulitisi zahtijevaju gotovo uvijek primjenu GK. Dok su u liječenju vaskulitisa velikih krvnih žila GK najčešće dovoljni, u liječenju ANCA vaskulitisa gotovo uvijek je potrebna kombinacija s citotoksičnim lijeko-

vima. U težih oblika to je ciklofosfamid, dok se u blažih oblika kao i u održavanju remisije nakon ciklofosfamida najčešće primjenjuje metotreksat ili azatioprin.

Liječenje vaskulitisa velikih krvnih žila

Liječenje vaskulitisa velikih krvnih žila ne razlikuje se značajno, iako obzirom na različitu dobnu populaciju bolesnika u kojih se javlja Takayasuov arteritis (TA) odnosno gigantocelularni arteritis (GCA) kao i na različite lokalizacije vaskulitisom zahvaćenih krvnih žila te različite kliničke posljedice, liječenje svakog od njih ima svoje osobitosti. I u jednom i u drugom obliku vaskulitisa velikih krvnih žila zlatni standard liječenja su glukokortikoidi.

Takayasuov arteritis

Prvi lijek izbora u liječenju TA su glukokortikoidi. Njihova primjena dovodi do povlačenja sustavnih simptoma i normalizacije laboratorijskih pokazatelja upale a kontraverzno je sprečavnije progresije razvoja arterijskih stenoza (4). Pri ranoj primjeni glukokortikoida može se spriječiti razvoj arterijskih stenoza sa posljedičnom ishemijom (5). Uobičajena doza GK je 1 mg/kg, iako se rijetko započinje s dozom većom od 60 mg prednizona ili ekvivalenta. GK se najčešće primjenjuju u jednoj dozi. Po normalizaciji upalnih pokazatelja i regresiji simptoma doza se postepeno smanjuje, a najčešće je potrebna dugotrajna primjena malih doza GK kako bi se preveniralo arterijske stenoze. U jednog dijela bolesnika koji su u

potpunoj remisiji i bez progresije nalaza na CT angiografiji u smislu razvoja zadebljanja stjenke krve žile i razvoja aneurizme, GK se mogu i ukinuti (5). U zadnje vrijeme u procijeni TA primjenjuje se i MR angiografija, međutim zadebljanja stjenki žila koja se vide tom metodom u odsustvu drugih znakova aktivne bolesti nisu dovoljan razlog za agresivnije liječenje (6). U oko polovine bolesnika sa TA postoji aktivna kronična bolest usprkos liječenju GK te se tada najčešće primjenjuju metotreksat ili azatioprin (7,8) iako su dokazi o tome oskudni obzirom da nema randomiziranih kliničkih studija. U rezistentnih oblika mogu se primjenjivati i mikofenolat mofetil ili leflunomid (9,10), a vrlo je malo iskustva sa ciklofosfamidom koji je čest u liječenju drugih oblika vaskulitisa. Iskustva sa anti-TNF lijekovima u TA su limitirana. U teških oblika rezistentnih na GK pokušano je liječenje etanerceptom ili infliximabom što je dovelo do mogućnosti smanjenja ili ukidanja GK ali se s vremenom javila potreba za povećanjem doze anti-TNF lijeka (11,12). Randomizirani klinički pokusi koji bi evaluirali primjenu anti TNF lijekova u ovim vaskulitisima još nedostaju, iako recentni podaci talijanskih autora (13) govore u prilog dugotrajno održanog kliničkog učinka i značaj-

nog poboljšanja kvalitete života u bolesnika s TA liječnih infliksimabom. Zadnjih godina u rezistentnih oblika TA pokušana je i primjena tocilizumaba koji uspješno i brzo dovodi do supresije upale ali podaci o prevenciji razvoja arterijskih stenoza nedostaju ili nisu obećavajući (14,15).

Perkutana transluminalna angioplastika ili *bypass graftovi* razmatraju se u bolesnika u kojih su se razvile ireverzibilne arterijske stenoze uz značajne ishemijske simptome. Kad je lezija pogodna primjeni katetera najčešće se primjenjuje angioplastika dok u bolesnika u kojih je došlo do značajnih fibroznih promjena i opsežnih promjena perkutane intervencije baš i nisu uspješne (16). Kontinuirana upala može dovesti do restenoze bez obzira na prisustvo stenta dok su restenoze kod prenosnica rijetke (17).

Gigantocelularni arteritis

Glukokortikodi su prvi lijek izbora u liječenju GCA i treba ih započeti odmah po postavljanju dijagnoze, a često i prije nego što je patohistološki nalaz potvrdio dijagnozu. Biopsija temporalane arterije treba biti učinjena što je prije moguće, međutim u slučaju da to nije moguće ne smije se čekati s primjenom GK, naročito u slučaju smetnji vida. Ukoliko biopsija arterije ne potvrdi arteritis, a i dalje postoji značajna klinička sumnja na GCA, opravdano je nastaviti primjenu GK (18). U bolesnika u kojih GCA nije kompliciran znakovima ishemije organa (npr. gubitak vida) u većini slučajeva dovoljno je započeti s ekvivalentnom dozom od 40-60 mg prednizona u jednoj dozi (19,20). Dnevnu dozu ne treba dijeliti, a alternativna shema smatra se manje učinkovita (21). Ako je inicijalna doza 60 mg/dan, doza se obično reducira na 50 mg nakon dva tjedna, a zatim na 40 mg na kraju prvog mjeseca liječenja. U daljnjem tijeku doza se obično smanjuje za 10% svakih 1-2 tjedna, a nakon što se dostigne doza 10 mg, suzbijanje doze je znatno polaganije tijekom obično 12-18 mjeseci. U jednog manjeg dijela bolesnika bolest poprima karakteristike kronične bolesti te je potrebna dugotrajna primjena malih doza GK (22). Prilikom smanjenja doze aktivnost bolesti se procjenjuje na temelju upalnih pokazatelja i kliničke slike. Ukoliko prijeti gubitak vida treba primijeniti pulsne doze 1000 mg tijekom tri dana a potom obično 60 mg/dan (23). Randomizirano, dvostruko slijepo placebo kontrolirano istraživanje je potvrdilo hipotezu da su bolesnici ko-

ji su početno liječeni pulsni dozama metilprednizona 15 mg/kg tijekom tri dana kraće liječeni do postizanja remisije uz manju kumulativnu dozu GK, u odnosu na one koji su od početka liječeni s 40 mg prednizona (24). Uz GK obično se primjenjuje i mala doza aspirina (100 mg) radi prevencije gubitka vida, tranzitornih ishemičnih ataka ili moždanog udara (25,26). Obzirom na potencijalnu gastrotoksičnost u tih bolesnika potrebno je primijeniti i inhibitor protonske pumpe. Obzirom na životnu dob ovih bolesnika svakako je potrebno misliti na prevenciju glukokortikoidne osteoporoze te je često osim adekvatnog unosa kalcija i vitamina D potrebna terapija bisfosfonatima. U bolesnika u kojih postoji povećani rizik za nuspojave GK ili u kojih dolazi do pogoršanja bolesti po suzbijanju doze GK, konkomitantna primjena metotreksata je racionalna opcija (27). Tri klinička ispitivanja u kojima se uspoređivao metotreksat u odnosu na placebo u bolesnika liječenih GK imaju djelomično različite zaključke. Ipak, meta analiza ta tri istraživanja koja je uključila 161 bolesnika ukazala je da je konkomitantna primjena MTX dovela do značajnije redukcije kumulativne doze GK tijekom 48 tjedana, te je bila povezana s većom mogućnošću potpunog prekida GK i sa manje relapsa iako u nuspojavama nije bilo razlike (28,29,30). Rutinsko dodavanje MTX-a glukokortikoidima se ipak ne preporučuje. Druge mogućnosti liječenja bolesnika sa rezistentom bolešću su primjena ciklofosfamida ili tocilizumaba dok se primjena infliksimaba u jednom kliničkom istraživanju nije pokazala dostatno učinkovita (31). Dvije male, nekontrolirane studije pokazale su da primjena ciklofosfamida može biti korisna u rezistentnih oblika te značajno smanjiti kumulativnu dozu glukokortikoida i dovesti do značajne supresije upale na temelju PET/CT nalaza (32,33). Obzirom da je IL-6 važan u patogenezi TA, blokada IL-6 tocilizumabom pokazala se vrlo efikasna u bolesnika u kojih nije moguće suzbijati dozu GK na prihvaćenu razinu i u onih koji imaju refraktornu i relapsirajuću bolest. Izvješća o učinkovitosti tocilizumaba temelje se uglavnom na serijama kliničkih slučajeva a nekoliko takvih slučajeva je dokumentirano znakovima redukcije upale na MR angiografiji ili PET-CT-u (34,35,36). Podaci randomizirane kliničke studije koja je u tijeku biti će od velike koristi u procjeni pozicioniranja ovog lijeka u bolesnika s GCA.

Liječenje nodoznog poliararteritisa

Obzirom na incidenciju i nedostatak randomiziranih kliničkih istraživanja optimalna terapija *poliarteris nodosa* (PAN) nije jasno definirana. Na temelju opservacijskih studija čini se da GK u većini slučajeva imaju dobar učinak. U oko 50% bolesnika remisija se može postići samo primjenom GK, dok se u ostalih bolesnika remisija postiže najčešće dodavanjem ciklofosfamida (37).

Prednizon ili ekvivalent se obično započinje u dozi 1 mg/kg tijekom 4 tjedna, a zatim se doza postepeno (cca 10% svakih 7 dana) reducira do doze od 20 mg. U daljnjem tijeku suzbijanje je postepenije, a liječenje GK je obično potrebno primjenjivati najmanje godinu dana s tim da je u nekih bolesnika potrebna trajna terapija malim dozama GK (38). U izoliranim kožnim oblicima PAN-a koji ne odgovaraju

na terapiju GK najčešće se primjenjuje metotreksat a ponekad i azatioprin (39). Bolesnike s težim oblicima (prisutnost zahvaćanja bubrega, mezenterijalna ishemija ili mononeuritis multiplex) potrebno je liječiti kombinacijom GK i ciklofosfamida. Ako se ciklofosamid primjenjuje oralno, obično je to u dozi 1,5-2 mg/kg tijekom minimalno šest, a maksimalano 12 mjeseci (40). Međutim, zbog manje mogućnosti nuspojava te boljeg monitoriranja ukupne kumulativne doze, danas se ciklofosamid češće primjenjuje intravenozno u dozi 600-750 mg/m² jednom mjesečno tijekom šest (u srednje teških oblika bolesti) do 12 mjeseci. U teškim oblicima ponekad je inicijalano potrebno primijeniti i metilprednizolon 15 mg/kg intravenozno tijekom tri dana, a potom nastaviti GK u dozi 1 mg/kg. Po postizanju

remisije ciklofosfamidom najčešće se u terapiju uvodi azatioprin koji se obično primjenjuje još najmanje 12 mjeseci (41). Pojava relapsa nakon postizanja remisije u PAN je rijetka. Hipertenzija može biti značajan problem u ovih bolesnika, a najčešće se liječi ACE i ARB blokatorima, a ukoliko postoji značajno pogoršanje bubrežne funkcije blokatorima kalcijevih kanala. Plazmafereza nije indicirana u idiopatskom PAN-u (42).

Nodozni poliarteritis je nekrotizirajući arteritis srednjih krvnih žila koji se može javiti i u drugim bolestima vezivnog tkiva (SLE, RA), a liječenje se u biti ne razlikuje. Ukoliko se PAN javlja uz kroničnu infekciju virusom hepatitisa B ili C ili uz leukemiju vlasastih stanica može se primijeniti interferon alfa (43,44).

Liječenje ANCA vakulitisa

Eozinofilni granulomatozni poliangiitis (EGPA)

Sustavna primjena glukokortikoida (GK) ključan je način liječenja EGPA. Inicijano se započinje sa 0,5 do 1,5 mg/kg GK na dan s tim da su veće doze potrebne za liječenje bolesnika u kojih je vaskulitis zahvatio srce, CNS ili bubrege (45). Kod akutne multiorganske bolesti obično se započinje s 1 gram metilprednizona tijekom tri dana. Većina bolesnika postigne remisiju samo s terapijom GK, dok oni kod kojih je zahvaćeno srce, CNS, bubrege ili GIT zahtijevaju i dodatnu imunosupresivnu terapiju (46). Doza GK se obično suzbija tijekom 12-18 mjeseci. Veliki broj bolesnika zahtijeva dugotrajnu terapiju malim dozama GK (10 mg ili manje) (47). Prerano ukidanje terapije GK može dovesti do relapsa. Ciklofosamid se obično primjenjuje u kombinaciji s GK u bolesnika s multiorganskom bolešću. Odluka o ciklofosfamidu se obično temelji na broju i stupnju oštećenja zahvaćenih organa. Pet ključnih obilježja EGPA koja se procjenjuju u odluci o terapiji ciklofosfamidom prema Guillevinu su zahvaćanje srca, gastrointestinalnog trakta (krvarenje, perforacija, infarkt, pankreatitis), bubrežno zatajenje, proteinurija >1,0 g/dan i zahvaćanje CNSa (48). Prema tom algoritmu ciklofosamid je potreban ako je dvoje od navedenog prisutno, te u slučaju da je prisutno samo zahvaćanje srca ili samo CNSa (49). Primjena ciklofosfamida značajno smanjuje mortalitet u težim oblicima EGPA. Ciklofosamid se može primjenjivati oralno ili intravenozno, a intravenozna (pulsna) terapija zbog manjeg rizika za karcinom mokraćnog mjehura u zadnje vrijeme ima više pristaša. Dužina terapije ciklofosfamidom ostaje kontraverzna. Najčešće se primjenjuje 6 ciklusa, iako je jedno istraživanje pokazalo da je u skupini koja je primila 12 ciklusa bilo značajno manje relapsa bolesti u odnosu na skupinu koja je primila 6 ciklusa (50). Nakon postignute remisije terapija održavanja je azatioprin ili metotreksat, a ti lijekovi se često primjenjuju i kod bolesnika sa blažim oblicima bolesti koji zahtijevaju dugotrajno liječenje s GK (46). Terapija održavanja obično se primjenjuje 12-24 mje-

seca (51). Ciljna doza azatioprina obično je 2 mg/kg. Zbog testiranja eventualane hipersenzitivnosti obično se započinje sa 50 mg tijekom prvog tjedna uz postepenu optimizaciju doze, iako ima autora koji preferiraju odmah započeti s ciljnom dozom kako bi se izbjegao relaps bolesti. Kao i u bolesnika s drugim granulomatoznim polianagitisima, ukoliko se u bolesnika ciklofosamid primjenjivao venski, azatioprin se započinje dva tjedna nakon zadnje doze ciklofosmida, dok se u onih koji su ciklofosamid primili oralno odmah nastavlja sa azatioprinom ukoliko neutrofilni nisu ispod 1500/microL.

Metotreksat se može primjenjivati za održavanje remisije ili za indukciju remisije u blažim oblicima bolesti. Kao i u drugim indikacijama (Wegenerova granulomatoza, reumatoidni artritis) obično se započinje s 15 mg/ tjedno uz postupno povećanje doze na 20-25 mg tjedno. Od ostalih imunosupresivnih lijekova u literaturi nalazimo podatke o uspješnoj primjeni mikofenolat mofetila (52) intravenskih imunoglobulina (53) i rituksimaba (54). U dva bolesnika s ANCA negativnim EPGA rituksimab je izazvao teški bronhospazam (55). U nekoliko kliničkih slučajeva u kojima je u bolesnika s GPA dominirala rezistentna astma uspješnom se pokazala primjena anti-IgE protutijela - omalizumaba (56), a opisana je i primjena inhibitora IL-5 - meprolizumaba (57) koji se koristi i u liječenju hipereozinofilnog sindroma.

Granulomatozni poliangiitis (GPA) i mikroskopski poliangiitis (MPA)

Granulomatozni poliangiitis i mikroskopski poliangiitis su sistemski vaskulitisi povezani s ANCA protutijelima koji imaju slična patohistološka obilježja biopsije bubrega kao i sličnu prognozu iako im se klinička slika može razlikovati. Liječenje GPA i MPA ima dvije komponente: indukcija remisije i održavanje remisije imunosupresivnim lijekovima kako bi se prevenirali relapsi.

Indukcija remisije je cilj imunosupresivne terapije u GPA i MPA a definira se odsustvom aktivne bolesti. U recen-

tnim kliničkim istraživanjima u procjeni aktivnosti bolesti upotrebljava se tzv. *Birmingham vasculitis activity score* (BVAS) koji uključuje opće simptome (artritis, artralgijske, temperaturu) i zahvaćenost osam glavnih organskih sistema. Perzistentni simptomi ili manifestacija bolesti ocjenjuju se s 1 bodom, a novi simptom ili pogoršanje s dva. Raspon skora je od 0-68, a kompletnu remisiju označava 0. Što se tiče zahvaćanja bubrega BVAS skor upotrebljava hematuriju ili eritrocitne cilindre kao znak aktivne bolesti (58). Parcijalnu remisiju teže je definirati.

Inicijalna imunosupresivna terapija u GPA i MPA obuhvaća primjenu ciklofosfamida i glukokortikoida. Ta terapija dovodi do remisije u 85-90% bolesnika najčešće u roku 2-6 mjeseci. Pitanje da li primijeniti ciklofosfamid oralno ili intravenski u mjesečnim intervalima još uvijek je predmet debate. Oba režima davanja dovode do remisije u sličnom postotku bolesnika. Dnevni režim davanja povezan je s većom učestalosti leukopenije i mogućih infekcija ali i s manje relapsa bolesti (59-61). Ako se ciklofosfamid primjenjuje oralno doza je 1,5-2 mg/kg, a primjenjuje se do postizanja remisije obično tijekom 3-6 mjeseci. Intravenozna pulsna terapija ciklofosfamidom primjenjuje se u dozi 0,5-1,0 g/m² mjesečno najčešće tijekom 6 mjeseci. Nema konsenzusa o inicijalnoj dozi GK u indukciji remisije. Dok neki autori preporučuju pulsnu terapiju metilprednizolonom (7-15 mg/kg) tijekom tri dana u svih bolesnika, dio autora preporučuje takvu strategiju samo u slučaju nekrotizirajućeg glomerulonefritisa ili respiratorne insuficijencije. Oralno liječenje GK, bilo od prvog ili od četvrtog dana obično je u dozi 1 mg/kg. Inicijalna doza GK obično se zadržava prvih 2-4 tjedna, uz postepeno suzbijanje s ciljem da na kraju drugog mjeseca doza prednizona dosegne 20 mg (62). Većina autora danas sugerira ukidanje GK nakon 6-8 mjeseci i nije dokazan manji broj relapsa bolesti u slučaju da se GK terapija nastavi (63). Alternativna doza GK se ne preporučuje.

U bolesnika sa teškim oblicima bolesti koji ne mogu primati ciklofosfamid na temelju podataka RAVE i RITUXVAS studije preporučuje se primjena rituksimaba u dozi 375 mg/m² tjedno tijekom 4 tjedna uz metilprednizon 1000 mg, a potom 1 mg/kg (64,65). Te dvije randomizirane kliničke studije sugeriraju da rituksimab može biti alternativa ciklofosfamid u postizanju inicijalne remisije ali su limitirane dužinom praćenja. U slučaju relapsa bolesti u bolesnika koji su liječeni ciklofosfamidom rituksimab se čini lijekom izbora. U bolesnika koji se prezentiraju teškim bubrežnim zatajenjem u akutnoj

fazi bolesti indicirana je zamjena plazme u kombinaciji s ciklofosfamidom i GK.

Zamjena plazme indicirana je ako bolesnici imaju i anti-GBM protutijela te u bolesnika sa teškom plućnom hemoragijom, bilo inicijalno, bilo usprkos liječenju GK i ciklofosfamidom kao i u bolesnika sa kreatininom višim od 500 micromola/l i/ili u onih ovisnih o dijalizi (66-68). Obzirom na potencijalno fatalne oportunističke infekcije uzrokovane *Pneumocystis jiroveci* (carini) tijekom terapije ciklofosfamidom i glukokortikoidima preporučuje se profilaksa trimetoprim-sulfametoksazolom (80 mg/400 mg tableta jednom dnevno ili 160/800 mg tri puta tjedno). U bolesnika sa blažim oblikom bolesti (pulmonalni infiltrati koji respiratorno ne kompromitiraju bolesnika i/ili bolest oka) metotreksat može biti prvi lijek izbora u standardnoj dozi 15-25 mg/tjedno (69,70). Nakon postizanja remisije u gotovo svih bolesnika s GPA ili MPA potrebna je terapija održavanja i to najčešće metotreksatom ili azatioprinom kako bi se spriječio relaps bolesti. Oba lijeka pokazuju usporedivu učinkovitost i sličnu sigurnost (71-73). U bolesnika koji imaju EGFR <50 ml/min preporučuje se terapija azatioprinom kao i u bolesnika koje planiraju trudnoću. Azatioprin se primjenjuje u dozi od 2 mg/kg, a godinu dana nakon započinjanja indukcijske terapije doza se može smanjiti na 1,5 mg/kg (73). Azatioprin se također pokazao učinkovitiji u održavanju remisije u odnosu na mikofenolat mofetil (74). Metotreksat se preferira u bolesnika koji nisu imali inicijalno zahvaćene bubrege i u onih u kojih je bubrežna bolest bila blaža (69). Obično se započinje s dozom od 15 mg/kg, a maksimalna doza održavanja je 25 mg/kg.

Terapija održavanja obično se preporučuje tijekom 12-18 mjeseci (73) Duža primjena dolazi u obzir u bolesnika u kojih je uslijedio relaps bolesti. U bolesnika koji imaju mali rizik za relaps bolesti (MPO-ANCA negativni, bolesnici bez pulmonalnih infiltrata na CT-u i bez zahvaćenog gornjeg respiratornog trakta) neki autori preporučuju terapiju održavanja 6-9 mjeseci (75).

Mala doza GK se obično primjenjuje u bolesnika koji primaju terapiju održavanja sa ciljem minimalizacije doze koja je potrebna u kontroli sistemskih simptoma. Srednja dužina terapije GK je obično 6-8 mjeseci (76), iako neki autori preporučuju i dužu primjenu, naročito ukoliko se radi o relapsirajućoj bolesti. Bolesnici sa terminalnom bubrežnom bolešću koji su na dijalizi imaju nižu učestalost relapsa. Obzirom da je u tih bolesnika povećan rizik za infekciju sugerira im se znatno kraće liječenje imunosupresivima.

Literatura

1. Villa-Forte A, European League Against Rheumatism, European Vasculitis Study Group. European League Against Rheumatism/European Vasculitis Study Group re-

commendations for the management of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:49-53.

2. Sais G, Vidaller A, Jucglà A. i sur. Colchicine in the

- treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995;131:1399-1405.
3. Nürnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Derm Venereol* 1995;75:54-58.
 4. Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1041-49.
 5. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S23-8.
 6. Tso E, Flamm SD, White RD. i sur. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46:1634-42.
 7. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS. et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-84.
 8. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V. i sur. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1793-98.
 9. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:422-24.
 10. Haberhauer G, Kittl EM, Dunky A. i sur. Beneficial effects of leflunomide in glucocorticoid- and methotrexate-resistant Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:477-82.
 11. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD. i sur. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304.
 12. Mekinian A, Néel A, Sibilia J. i sur. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2012 May;51(5):882-6.
 13. Quartuccio L, Schiavon F, Zuliani F. i sur. Long-term efficacy and improvement of health-related quality of life in patients with Takayasu's arteritis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Nov-Dec;30(6):922-8.
 14. Bredemeier M, Rocha CM, Barbosa MV, Pitrez EH. One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S98-100.
 15. Salvarani C, Magnani L, Catanoso MG, Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S90-3. Epub 2012 May 11.
 16. Liang P, Tan-Ong M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol* 2004; 31:102-6.
 17. Park MC, Lee SW, Park YB. i sur. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006 May;45(5):600-5.
 18. Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders. 1996:280-285.
 19. Lundberg I, Hedfors E. Restricted dose and duration of corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1990;17:1340-8.
 20. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. II. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. *Ann Rheum Dis* 1989;48:662-8.
 21. Hunder GG, Sheps SG, Allen GL, Joyce JW. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med* 1975;82:613-7.
 22. Hunder G. Vasculitis: diagnosis and therapy. *Am J Med* 1996;26;100:37-45.
 23. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:355-59.
 24. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA. i sur. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:3310-18.
 25. Neshet G, Berkun Y, Mates M. i sur. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1332-7.
 26. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3306-11.
 27. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB. i sur. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-15.
 28. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC. i sur. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:106-111.
 29. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M. i sur. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:495-99.
 30. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF. i sur. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789.
 31. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE. i sur. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-28.

32. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G. i sur Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1677-82.
33. Henes JC, Mueller M, PfannenberG C. i sur. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S43.
34. Beyer C, Axmann R, Sahinbegovic E. i sur. Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1874-9.
35. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M. i sur. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:151-6.
36. Sciascia S, Rossi D, Roccatello D. Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2011;38:2080-6.
37. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P. i sur. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-71.
38. Ribl C, Cohen P, Pagnoux C. i sur. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:1186-93.
39. Schartz NE, Alaoui S, Vignon-Pennamen MD. i sur. Successful treatment in two cases of steroid-dependent cutaneous polyarteritis nodosa with low-dose methotrexate. *Dermatology* 2001; 203:336-9.
40. Guillevin L, Pagnoux C. When should immunosuppressants be prescribed to treat systemic vasculitides? *Intern Med* 2003;42:313-7.
41. Stone JH. Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002;288:1632-7.
42. Guillevin L, Lhote F, Cohen P. i sur. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1638-43.
43. Guillevin L, Mahr A, Callard P. i sur. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:313-9.
44. Carpenter MT, West SG. Polyarteritis nodosa in hairy cell leukemia: treatment with interferon-alpha. *J Rheumatol* 1994;21:1150-5.
45. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:25-32.
46. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:655-69.
47. Ribl C, Cohen P, Pagnoux C. i sur. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:586-94.
48. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C. i sur. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991;18:567-72.
49. Neumann T, Manger B, Schmid M. i sur. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:236-43.
50. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A. i sur. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686-94.
51. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA. i sur. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
52. Assaf C, Mewis G, Orfanos CE, Geilen CC. Churg-Strauss syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2004;150:598-600.
53. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H. i sur. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:80-83.
54. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U. i sur. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2865-71.
55. Bouldouyre MA, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:606.
56. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J. Three months' administration of anti-IgE to a patient with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1279; author reply 1279.
57. Kim S, Marigowda G, Oren E. i sur. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1336-43.
58. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA. i sur. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum* 2001;44:912-23.
59. de Groot K, Harper L, Jayne DR. i sur. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.
60. de Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-27.

61. Harper L, Morgan MD, Walsh M. i sur. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
62. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1836-42.
63. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y. i sur. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:240-7.
64. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T. i sur. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-21.
65. Stone JH, Merkel PA, Spiera R. i sur. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-229.
66. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N. i sur. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8.
67. Walsh M, Catapano F, Szpirt W. i sur. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:566-74.
68. Levy JB, Hammad T, Coulthart A. i sur. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1535-43.
69. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA. i sur. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-9.
70. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC. i sur. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
71. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M. i sur. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:269-76.
72. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. i sur. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-43.
73. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA. i sur. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-8.
74. Hiemstra TE, Walsh M, Mahr A. i sur. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.
75. Hogan SL, Falk RJ, Chin H. i sur. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621-9.
76. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1836-40.

Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Tendinopatija

Tendinopathy

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
dnaglic@kbc-zagreb.hr

Sažetak

Tetive su vezivne strukture koje pasivno prenose snagu mišićne kontrakcije na kost i dnevno su izložene mehaničkom opterećenju. Građene su od tenocita uloženi u ekstracelularni matriks u kojem kolagena vlakna tip I održavaju čvrstoću strukture. Istezanje kolagenih vlakna za više od 10% izvorne duljine može izazvati njihovo pucanje. U razvoju degenerativne kronične tendinopa-

tije preklapaju se reaktivna akutna tendinopatija, poremećaj reparacije i degenerativna tendinopatija. Akutno stanje zahtijeva rasterećenje prvih dana, a u kroničnoj fazi preporuča se vježbanje preko granice boli. Zadaća kliničara je razlikovati reverzibilno od ireverzibilnog stanja i iskoristiti preostali reparacijski potencijal ili planirati kirurške metode liječenja.

Ključne riječi

tendinopatija, kolagen, opterećenje, reparacija

Summary

Tendons are made of connective tissue and passively transfer force from muscle contraction to the bone and are daily exposed to mechanical loading. They are built of tenocytes inserted in the extracellular matrix in which collagen type I fibers maintain its strength. Stretching the collagen fibers of more than 10% of the original length can cause them to crack. In the development of chronic degenerative tendinopathy there is overlapping of reac-

tive acute tendinopathy, tendon dysrepair (failed healing) and degenerative tendinopathy. Acute condition requires unloading in the first few days and in the chronic phase, it is recommended to exercise even over the limit of pain. The role of clinician is to distinguish reversible from irreversible condition and utilize the remaining reparations potential or to consider surgical treatment methods.

Keywords

tendinopathy, collagen fiber, strain, load, reparation

Uvod

Izvanzglobni reumatizam je pojam koji podrazumijeva veliku skupinu mišićnokoštanih bolnih sindroma nastalih zbog patologije u ekstraskoletnim i ekstraartikularnim strukturama ili mekim tkivima. Pod mekim tkivima primarno se podrazumijevaju tetive, ligamenti, fascije, aponeuroze, retinakulumi, mišići i burze, a sekundarno mogu biti kompromitirani živci i krvne žile. Oko 43% bolesnika

upućenih reumatologu ima neku vrstu izvanzglobnog reumatizma. Većinom su uzročno su povezani s mehaničkim preopterećenjem, ali mogu biti dio kliničke slike nekih drugih bolesti. Tetive su integralni dio mišićnokoštanog sustava odgovorne za koordiniranu komunikaciju mišića i kosti. Ovaj osvrt odnosi se isključivo na tendinopatiju izazvanu prenaprezanjem ili degenerativnim procesima.

Građa tetive

Tetiva je solidna elastična struktura građena od fibroznog vezivnog tkiva koja povezuje mišić s kosti, pod kontrolom mišića usmjerava pokret, prenosi i odolijeva snazi mišićne kontrakcije, a mišić štiti od vanjskih sila. Enteza je naziv za hvatište tetive za kost, burze se kao amortizeri nalaze između tetive i kosti na mjestima najvećeg opterećenja. Tetive su različitih oblika (okrugle poput užeta, spljoštene) i veličine ovisno o lokalizaciji i funkciji mišićnotetivnog kompleksa. Zdrava tetiva je sjajna, bijele boje s održanim fibroelastičnim svojstvima (1). Miotendinozni spoj je najvulnerabilniji dio tetive koji amortizira prijenos sile mišićne kontrakcije na tetivu. Osteotendinozni spoj na hvatištu tetive za kost ima 4 sloja različitih histoloških obilježja: gustu tetivnu zonu, fibrozno-hrskavičnu zonu, mineraliziranu fibrozno-hrskavičnu zonu i kost. Tetiva ima hijerarhijsku organizaciju građe satkanu od najmanjih prokolagenih i kolagenih niti koje se spajaju u primarne, sekundarne i tercijarne snopice i snopove sve do konačnog oblika čvrste, viskoelastične i otporne strukture. Epitenon je rahla vezivna ovojnica odgovorna za vaskularnu, limfnu i neuralnu opskrbu tetive. Proteže se u dubinu tetive gdje obavija snopove i snopice gdje se zove se endotenon. Paratenon je površinski sloj, iznad epitenona, građena od kolagenih vlakana s nešto elastina i unutrašnjim slojem sinoviocita. Sinovijske ovojnice razvijene su na mjestima najvećeg mehaničkog opterećenja gdje je lubrikacija najpotrebna (2). Kolageno vlakno je najmanja tetivna jedinica vidljiva pod svjetlosnim mikroskopom. Građa tetive dozvoljava nebrojena dnevna mehanička opterećenja bez

posljedica na strukturu i funkciju. U normalnoj dnevnoj aktivnosti čovjeka koristi se manje od 25% tetivnog potencijala istezanja (3). Histološki se nalaze tenoblasti i tenociti uloženi u ekstracelularni matriks ili međustaničnu tvar s nešto endotelnih stanica i hondrocita. Tenoblasti su nezrele stanice vretenastog oblika s intenzivnim metabolizmom, a tenociti izdužene zrele stanice smanjene metaboličke aktivnosti (2). Tenoblasti i tenociti čine 90-95% svih stanica tetive, a ostatak su hondrociti na hvatištu za kost, sinovijske stanice u tetivnoj ovojnici i stanice endotela i glatkih mišića u stijenkama krvnih žila. Ekstracelularni matriks je organiziran kao trodimenzionalna mreža makromolekula (kolageni, elastin, proteoglikani, nekolaogeni proteini) koje imaju strukturu i regulatornu ulogu (4). Tenociti sintetiziraju kolagen, proteoglikane i sve preostale komponente matriksa. Potrošnja kisika tetiva i ligamenata je 7,5 puta manja nego u mišićima. Dobro razvijen anaerobni metabolizam tetivama osigurava dugotrajno opterećenje bez oštećenja tkiva, a s druge strane slaba aerobna aktivnost usporava njihovo cijeljenje (5). Sadrže 70% vode, a ostatak je suha tvar sa 65-80% kolagena tipa I i oko 2% elastina (6). Ekstracelularni matriks se sastoji od proteoglikana (PG), glukozaminoglikana, glukoproteina i drugih proteina. Hidrofilni PG omogućavaju difuziju molekula topivih u vodi, a glukoproteini fibronektin i trombospondini s adhezivnima svojstvima sudjeluju u reparacijskim procesima. Mehanički podražaji stimuliraju ekspresiju tenascina C, glukoproteina s izraženim adhezivnim i elastičnim karakteristikama (2,7).

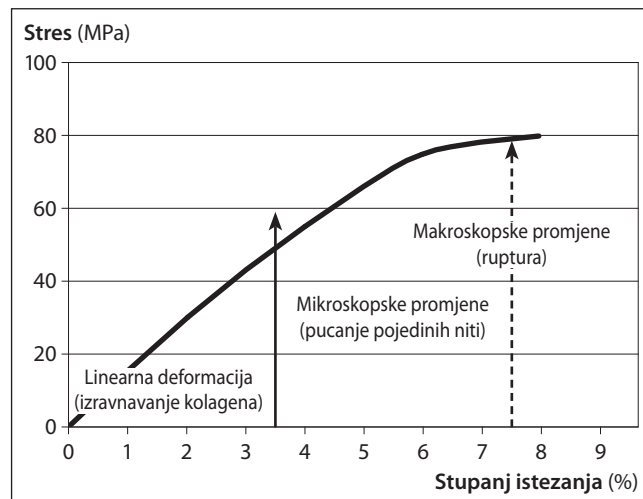
Fizikalna svojstva tetive

Tetive su elastične tvorbe koje prenose snagu mišićne kontrakcije na kost i usmjeravaju pokret. Složena histološka građa i arhitektonika tetivi daje izvanrednu fleksibilnost i nesmetano toleriranje uobičajenih mehaničkih opterećenja (8). Biomehaničke karakteristike (istezljivost, otpornost, čvrstoća) tetive ovise o položaju i statusu kolagenih vlakana. U mirovanju su kolagena vlakna paralelno valovito poredana, kod istezanja se izravnavaju do granice elastičnog limita i vraćaju u početno stanje nakon opterećenja. Povećanjem sile vlaka preko granice

elastičnog limita dolazi do mikro i makro ozljede tkiva. Kada se tetiva promatra kao materijal tada se njena fizikalna reakcija na opterećenje najbolje prikazuje krivuljom stresa i istezanja (deformacija). Stupanj istezanja tetive ili ligamenta izražava se u postocima kao promjena duljine pod opterećenjem u odnosu na inicijalnu duljinu. Početni dio krivulje do 2% istezanja (eng. *toe region*) predstavlja fazu postupnog izravnivanja valovito raspoređenih kolagenih vlakana. Ako opterećenje ne prelazi 4% tkivo tetive vraća se na počet-

nu duljinu neopterećene tetive. Faza anatomske dezintegracije strukture od mikroskopskih do makroskopskih oštećenja (ruptura) nastupa kada se prolongira ili povećava opterećenje sa istezanjem većim od 4% izvorne duljine (9). Čvrstoća i otpornost ovise o promjeru i količini kolagena u tetivi. Izračunato je da površina tetive 1 cm² podnosi opterećenje čak 500-1000 kg (10). Opterećenje Ahilove tetive za vrijeme trčanja iznosi 9 kN što odgovara tjelesnoj težini uvećanoj za 12,5 puta (11), najveći rizik za rupturu tetive predstavlja naglo i nepravilno istezanje, a od svakodnevnih radnji ekscentrična mišićna kontrakcija (12). Da bi tkivo histološki i funkcionalno bilo punovrijedno mora obavljati svoju fiziološku zadaću. Fizička aktivnost održava i poboljšava čvrstoću, elastičnost i volumen tetiva, a imobilizacija i starenje imaju suprotni efekt.

Slika. Fizikalna svojstva zdrave tetive - krivulja stresa i istezanja (9)



Tendinopatija

Pojam tendinitis označava akutno stanje, tendinoza je patohistološki izraz za degenerativne promjene, a tendinopatija podrazumijeva kliničku dijagnozu kroničnog poremećaja i najčešći je termin u kliničkoj praksi. Etiologija kronične tendinopatije nije u potpunosti jasna, a poznato je da nastaje u predisponirane osobe pod utjecajem nekih definiranih vanjskih faktora. Kao intrinzički (unutrašnji, personalni) faktori rizika spominju se: dob, spol?, prokrvljenost, nutritivna, prirodne anatomske varijante (npr. razlika dužine nogu, genu valgum), labavost zglobova, tjelesna težina i sistemske bolesti. Od ekstrinzičkih (vanjskih, promjenljivih) faktora rizika izdvojeni su: zanimanje, sportske aktivnosti, fizičko preopterećenje, frekvencija opterećenja, pogreške i loša tehnika treninga, umor, loša obuća i oprema, klimatski uvjeti te površina na kojoj se provode aktivnosti (9). Neke nasljedne (Marfanov sindrom, Ehlers-Danlos sindrom, osteogenesis imperfecta, miopatije i distrofije), endokrine i metaboličke (dijabetes, renalna insuficijencija, hipotireoza, debljina), a napose reumatske (spondiloartritis, reumatoidni artritis, giht i pseudogiht) bolesti svojim patofiziološkim procesom u pravilu zahvaćaju vezivna tkiva i tendinopatija je očekivano kliničko očitovanje (9). Kao potencijalni sudionici degenerativnih procesa na staničnoj razini u tetivi spominju se hipoksija, ishemija, oksidativni stres, hipertermija, disregulacija apoptoze, medijatori upale, fluorokinoloni i matriks metaloproteinaze (13-17). Poremećaj funkcije tenocita, pojačano stvaranje proteoglikana, dezintegracija kolagenih vlakana i neovaskularizacija su najvažniji patološki procesi u razvoju tendinopatije. Kod akutne ozljede obično je poznat način i vrijeme nastanka s vrlo dobrim izgledima za izlječenje. Kronična, "mehanička" tendinopatija posljedica je niza mikrotrauma s kroničnom iritacijom tkiva, kroničnom boli i disfunkcijom. Kod akutne traume uzrok je prepoznatljiv vanjski

faktor dok kod kronične tendinopatije unutrašnji (konstitucionalni, genetski) i vanjski imaju podjednaku ulogu. Prirodna, biomehanički nepovoljna funkcija sustava za kretanje iz bilo kojeg razloga predstavlja predispoziciju za niz mikrotrauma i tendinopatiju. U 2/3 sportaša (trkači, nogometaši) s oštećenjem Ahilove tetive utvrđen je neki biomehanički poremećaj (18). U 90% akutnih ruptura Ahilove tetive sportaša kao uzrok naveden je akceleracijsko-deceleracijski mehanizam ozljede (19). Bilo koji oblik preopterećenja rizik je za razvoj tendinopatije, a udružen s predisponirajućim faktorima postaje ključni čimbenik. Svako opetovano opterećenje preko granice elastičnog limita izaziva reakciju tetivne ovojnice i s vremenom degeneraciju tkiva. Opsežnost i stupanj oštećenja ovise o stupnju, vrsti, frekvenciji i trajanju opterećenja. Kumuliran, opetovan i učestali stres tetive u fiziološkom rasponu ne dozvoljava reparacijske procese pa postaje uzrok lezije. Prvo dolazi do molekularnih promjena u matriksu, a kasnije tetiva postupno slabi, mijenja sastav i morfologiju. Ako se nakon mikrotraume ometa reparacijska aktivnost tkiva nastaje slabost, deformacija ili ruptura (20). Tenociti su odgovorni za održavanje balansa procesa izgradnje i razgradnje komponenata međustanične tvari (21). Kod spontanijih ruptura tetiva u pravilu patohistološki nalaz odgovara degenerativnoj patologiji (22). Cijeljenje tkiva tetive odvija se po klasičnom trofaznom principu cijeljenja i stvaranje fibroznog ožiljka ukupno traje 6-10 tjedana ovisno o opsežnosti i vrsti ozljede (2). U fazi remodeliranja mjesta lezije važna je uloga citokina i metaloproteinaza koji imaju anaboličku i kataboličku ulogu (23,24). Tenociti su mehanosenzori tetiva i mehanički stimulus pretvaraju u celularne signale i intracelularne procese. Mehaničko opterećenje uzrok je strukturnih oštećenja tetive, a s druge strane u reparacijskoj fazi neophodni stimulus tenocita za sintezu kompo-

nenata matriksa de novo. Mehaničko opterećenje (vježbe) nakon ozljede obnavljaju morfologiju, građu i fizikalna svojstva tetive (25). Traumatizirana zacijeljena tetiva rijetko postiže čvrstoću zdrave tetive i podložna je novim ozljedama na manji stres (26). Kod tendinopatije postoji kontinuitet patoloških zbivanja koja se mogu promatrati kao 3 različita, međusobno povezana procesa. To su: 1. reaktivna tendinopatija s održanim potencijalom potpunog oporavka, dominira proliferativna neupalna reakcija tkiva na akutno opterećenje, moguće je zadebljanje tetive zbog hiperprodukcije proteoglikana i nakupljanja vode dok su kolagena vlakna minimalno oštećena; 2. poremećaj reparacije tetive nastaje kod kroničnog preopterećenja sa značajnijim oštećenjem matriksa i tenocita te neovaskularizacijom pa potpuni reparacijski procesi nisu uvijek mogući; 3. degenerativna tendinopatija s ireverzibilnim promjenama funkcije tenocita i matriksa posljedica je niza nepotpunih reparacijskih procesa s velikim rizikom spontane rupture (27,28). Oko 97% spontanih ruptura tetiva događa se u bolesnika s degenerativnom tendinopatijom (29). Bol se javlja u svim stadijima tendinopatije, nastaje naglo ili postupno, a intenzitet varira od bezbolnog do izrazito bolnog stanja neovisno od stupnja patoloških promjena. Tetive su dobro opskrbljene senzornim živčanim završecima. Bol nastaje zbog ekscitativnog opterećenja (kompresija, istezanje) jer se tada povećava sinteza algogenih bioaktivnih tvari (laktat, kateholamini, acetilholin, glutamat, supstancija P, prostaglandini, citokini), a kod kroničnog mehaničkog stimulusa odvija se proces neurovaskularne proliferacije s mnoštvom novonastalih krvnih žila i nociceptora. Opisani klasifikacijski model patoloških promjena na tetivi predložen je s idejom boljeg prepoznavanja kliničkog stadija, razlikovanja reverzibilne od ireverzibilne faze i shodno tome odabira optimalne dijagnostike i liječenja. Kod reaktivne tendinopatije (tendinitisa, akutnog stanja) i ranog (reverzibilnog) poremećaja reparacije tkiva savjetuje se rasterećenje, vježbe bez opterećenja, krioterapija, nesteroidni antireumatici i lokalna primjena glukokortikoida. Rasterećenje prvih dana je najvažnije jer je treći dan nakon akutnog prenaprezanja utvrđena najveća koncentracija prekursora kolagena I od kojeg su građene zdrave tetive (30). Daljnje opterećenje, bez odmora značilo bi aberaciju sinteze kolagena u manje vrijedne vrste. Kasni poremećaj reparacije i degenerativna tendinopatija su

stanja u kojima je indicirana stimulacija tenocita i remodeliranje matriksa. Zadnjih godina u liječenju tendinopatije primjenjuju se specifične lokalne injekcijske metode kojima se želi potaknuti regeneracija i proliferacija (proloterapija, sklerozacija novonastalih krvnih žila i nociceptora polidokanolom, plazma bogata trombocitima, aprotinin, gliceril trinitrat, autologna krv). Rezultati ovih intervencija su različiti, provedena istraživanja ne zadovoljavaju kriterije medicine temeljene na dokazima tako da još uvijek nema etabliranih preporuka za ovu vrstu liječenja. Fizikalna terapija je okosnica programa liječenja s ekscentričnim vježbama na prvom mjestu. Njima se smanjuje bol, vraća funkcija i stimulira sinteza kolagena (31), a pojava boli tijekom kineziterapije nije razlog za prekid vježbi jer s vremenom ta bol nestaje (32). Mehanički stres (mišićna kontrakcija) preko tenocita stimulira aktivaciju transformirajućeg faktora rasta β (TGF- β , od eng. Transforming Growth Factor β) koji je jedan je od najvažnijih važnih čimbenika u reparaciji, remodeliranju i fibroziranju vezivnog tkiva. Povećanje mehaničkog podražaja u fiziološkim granicama potiče sintezu kolagena, a nedostatak podražaja djeluje suprotno i stoga je mirovanje pogubno za funkciju tetive (33,34). Ono što se za sada ne zna je koje su optimalne stimulativne doze opterećenja koja će podupirati reparacijske mehanizme. Opće pravilo terapijskog vježbanja je poštivanje granice boli kod vježbi opsega pokreta i nešto iznad granice toga (prema krivulji stresa i istezanja oko 10%). U animalnim studijama potvrđeno je da određena doza smičnog stresa potiče tenocite na sekreciju komponenata matriksa i možda je to razlog zbog kojeg se zadnjih godina promoviraju ekscentrične vježbe u rehabilitaciji bolesti tetiva. Iz palete elektroterapije dolazi u obzir primjena udarnog vala (ESWT, od eng. *extracorporeal shock wave therapy*) i ultrazvuka s analgetskim i biostimulirajućim učinkom. Duboka frikcijska masaža može potpomoći oslobađanju tetive, ali ne može zamijeniti vježbe. Klinička slika veoma je različita jer ovisi o lokalizaciji tetive i vrsti lezije. Protopalna fizikalna i farmakoterapija djelotvorne su u većine bolesnika s tendinitisom. Terapija kronične tendinopatije je primarno fizikalna, zahtjeva više tjedana tretmana s ciljem remodeliranja i postignuća čvrstoće tkiva. Kirurško liječenje je prvi izbor kod svježih kompletnih ruptura tetiva, a kod kronične tendinopatije dolazi u obzir kod najtežih oblika.

Zaključak

Tetive su građene od tenocita i međustanične tvari u kojoj kolagena vlakna tip I osiguravaju čvrstoću strukture. Naglo ili prolongirano istezanje tetive za više od 8-10% izvorne duljine izaziva rupturu pojedinih kolagenih niti ili cijele tetive. Nakon akutnog opterećenja rasterećenje je nužno jer je potrebno nekoliko dana da se uspostavi

sekrecija kolagena tip I. Kronična tendinopatija najčešće je posljedica niza mikrotrauma s insuficijentnim mehanizmom reparacije tkiva. U kliničkom pristupu najvažnije je razlikovati akutno stanje od kroničnog oštećenja, prepoznati reparacijski potencijal i potaknuti ga rasterećenjem ili vježbama.

Literatura

1. Sharma P, Maffull N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuro-nal Interact* 2006;6:181-90.
2. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:187-202.
3. Franchi M, Trirè A, Quaranta M. i sur. Collagen structure of tendon relates to function. *Scientific World Journal* 2007;30:404-20.
4. Tresoldi I, Oliva F, Benvenuto M. i sur. Tendon's ultra-structure. *Muscles Ligaments Tendons* 2013;3:2-6.
5. Williams JG. Achilles tendon lesions in sport. *Sports Med* 1986;3:114-35.
6. O'Brien M. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 1997;7:55-61.
7. Mehr D, Pardubsky PD, Martin JA. i sur. Tenascin-C in tendon regions subjected to compression. *J Orthop Res* 2000;18:537-45.
8. O'Brien M. Functional anatomy and physiology of tendons. *Clin Sports Med* 1992;11:505-20.
9. Riley G. The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective. *Rheumatology* 2004;43:131-42.
10. Shadwick RE. Elastic energy storage in tendons: mechanical differences related to function and age. *J Appl Physiol* 1990;68:1033-40.
11. Komi PV, Fukashiro S, Jarvinen M. Biomechanical loading of Achilles tendon during normal locomotion. *Clin Sports Med* 1992;11:521-531.
12. Fyfe I, Stanish WD. The use of eccentric training and stretching in the treatment and prevention of tendon injuries. *Clin Sports Med* 1992;11:601-24.
13. Riley GP, Curry V, DeGroot J. i sur. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix Biol* 2002;21:185-95.
14. Birch HL, Wilson AM, Goodship AE. The effect of exercise-induced localised hyperthermia on tendon cell survival. *J Exp Biol* 1997;200:1703-8.
15. Yuan J, Wang MX, Murrell GA. Cell death and tendinopathy. *Clin Sports Med* 2003;22:693-701.
16. Stone D, Green C, Rao U. i sur. Cytokine-induced tendinitis: a preliminary study in rabbits. *J Orthop Res* 1999;17:168-77.
17. Corps AN, Harrall RL, Curry VA. i sur. Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1beta in human tendon-derived cells. A potential mechanism of fluoroquinolone-induced tendinopathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:3034-40.
18. Kvist M. Achilles tendon overuse injuries in athletes. *Sports Med* 1994;18:173-201.
19. Soldatis JJ, Goodfellow DB, Wilber JH. End-to-end operative repair of Achilles tendon rupture. *Am J Sports Med* 1997;25:90-5.
20. Ker RF. The implications of the adaptable fatigue quality of tendons for their construction, repair and function. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2002;133:987-1000.
21. Shepherd JH, Screen HRC. Fatigue loading of tendon. *Int J Exp Path* 2013;94:260-70.
22. Tallon C, Maffulli N, Ewen SW. Ruptured Achilles tendons are significantly more degenerated than tendinopathic tendons. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1983-1990.
23. Oshiro W, Lou J, Xing X. i sur. Flexor tendon healing in the rat: a histologic and gene expression study. *J Hand Surg (Am)* 2003;28:814-23.
24. Evans CH. Cytokines and the role they play in the healing of ligaments and tendons. *Sports Med* 1999;28:71-76.
25. Wang JHC. Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 2006;39:1563-82.
26. Bruns J, Kampen J, Kahrs J. i sur. Achilles tendon rupture: experimental results on spontaneous repair in a sheep-model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000;8:364-9.
27. Cook JL, Purdam CR. Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *Br J Sports Med* 2009;43:409-16.
28. McCreesh K, Lewis J. Continuum model of tendon pathology - where are we now? *Int J Exp Path* 2013;94:242-7.
29. Kannus P, Jozsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:1507-25.
30. Langberg H, Skovgaard D, Petersen LJ. i sur. Type I collagen synthesis and degradation in peritendinous tissue after exercise determined by microdialysis in humans. *J Physiol* 1999;521:299-306.
31. Woodley BL, Newsham-West RJ, Baxter GD. i sur. Chronic tendinopathy: effectiveness of eccentric exercise. *Br J Sports Med* 2007;41:188-98.
32. Alfredson H, Pietila T, Jonsson P. i sur. Heavy-load eccentric calf muscle training for the treatment of chronic achilles tendinosis. *Am J Sports Med* 1998;26:360-6.
33. Maeda T, Sakabe T, Sunaga A. i sur. Conversion of mechanical force into TGF-b-mediated biochemical signals. *Curr Biol* 2011;21:933-41.
34. Sharir A, Zelzer E. Tendon homeostasis: the right pull. *Curr Biol* 2011;21:R472-4. doi: 10.1016/j.cub.2011.05.025.

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

Najčešći klinički entiteti lokaliziranog izvanzglobnog reumatizma

The most common entities of localised extraarticular rheumatism

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"
Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
simeon.grazio@zg.t-com.hr

Sažetak

Izvanzglobni reumatizam uključuje upalne i degenerativne promjene mekih tkiva, najčešće tetiva, enteza i sluznih vreća. Iako prevalentan, ovaj oblik reumatizma nerijetko predstavlja dijagnostički problem. Postavljanje točne i

pravodobne dijagnoze temelji se na anamnezi i kliničkom pregledu, pomoći mogu i dijagnostičke metode, osobito dijagnostički ultrazvuk. U ovom radu su prikazani najvažniji entiteti lokaliziranog izvanzglobnog reumatizma.

Ključne riječi

dijagnoza, izvanzglobni reumatizam, klinički pregled

Summary

Extra-articular rheumatism includes inflammatory and degenerative disorders of soft-tissues, most commonly tendons, entheses and bursae. Although prevalent, this form of rheumatism is often a diagnostic problem. Exact and ear-

ly diagnosis is based on history and clinical examination, with a help of diagnostic methods, especially diagnostic ultrasound. In this article are presented the most important entities of localized extra-articular rheumatism.

Keywords

clinical examination, diagnosis, extra-articular rheumatism

Uvod

U izvanzglobni reumatizam se ubrajaju upalni i degenerativni mišićnokoštani bolni sindromi ekstraskelernih i ek-

straartikularnih struktura. Radi se o promjenama mekih tkiva, uglavnom vezivnog tkiva sustava za kretanje, a mo-

gu biti zahvaćena: tetive, ligamenti, fascije, mišići, aponeuroze, sluzne vreće, zglobne čahure, kao i perineuralno i supkutano vezivno i masno tkivo. Etiološki, izvanzglobni reumatizam može biti primarni i sekundarni. U primarni uključujemo sindrome prenaprezanja, najčešće u smislu ponavljajuće ili prolongirane fizičke aktivnosti, loše posture, lokaliziranog stresa (npr. frikcija, vibracija) ili izlaganje niskoj temperaturi. Dakle, bazično se radi o prekomjernom i opetovanom opterećenju (sile istezanja, uvrtnja, pritiska i sl.) koje nadjačavaju reparatorna svojstva tkiva. Stanju predisponiraju poremećena biomehanika, smanjena fleksibilnost mišića, umor mišića te nesrazmjer između snage i izdržljivosti određenih skupina mišića. Najčešći uzroci sekundarnog izvanzglobnog reumatizma su reumatske bolesti, odnosno sistemske bolesti vezivnog tkiva (npr. spondiloartritis, reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, osteoartritis, kristalinični artritis) ili endokrinološke bolesti (npr. šećerna bolest), dok su ostali mogući uzroci infekcije, tumori ili neki lijekovi (npr. glukokortikoidi, fluorokinolonski antibiotici) (1,2). Iako postoje brojni izazovi u klasifikaciji izvanzglobnog reumatizma, iz praktičnih se razloga, a prema proširenosti zahvaćenih struktura, te entitete klasificira kao: a) lokalizirani - npr. tendinitis, burzitis, entezitis, fasciitis; b) regionalni - npr. miofascijalni bolni sindrom, kompleksni regionalni bolni sindrom; c) generalizirani - npr. fibromijalgija, sindrom kroničnog mora, sindrom hiperaktivnosti (1). Epidemiološka obilježja izvanzglobnog reumatizma je teško utvrditi, jer se radi o raznovrsnim bolestima i stanjima, za koja ne postoji opće suglasje glede definicije a i zbog kojih se bolesnici relativno rijetko javljaju liječnicima. Osim toga treba uzeti u obzir i kulturološke, te opće - socijalne razlike među istraživanim populacijama (3). Ipak, prema kombiniranim procjenama dobivenima iz rezultata populacijskih istraživanja o nesposobnosti, pregledima u ordinacijama primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, te izgu-

bljenog vremena zbog nesposobnosti za rad, općenito se može ustvrditi da izvanzglobni reumatizam spada u česte mišićnokoštane bolesti/stanja, te da može značajno utjecati na opću, a posebno radnu sposobnost (3,4).

Za dijagnozu izvanzglobnog reumatizma obično su dovoljni anamneza i klinički pregled. U kliničkoj slici dominiraju bol zahvaćene strukture (npr. tetive, sluzne vreće), nerijetko se nađu lokalna oteklina i krepitacije, a rjeđe crvenilo iznadpriležeće kože. Bol je u početku lokalizirana, dok u kroničnoj fazi poprima obilježja proširene boli. Kod mehanički uvjetovanih oblika bol je najprije prisutna nakon većeg opterećenja i smiruje se mirovanjem, u sljedećoj fazi se javlja na početku aktivnosti, zagrijavanjem prestaje, te ponovno nastupa na kraju aktivnosti i traje određeno vrijeme po aktivnosti, a, također se smiruje mirovanjem, dok u uznapredovaloj bolesti bol traje cijelo vrijeme aktivnosti i u potpunosti se ne smiruje mirovanjem. Tipično pojačanje simptoma tijekom određenih pokreta koristi se u postavljanju dijagnoze prilikom kliničkog pregleda, primjenom određenih provokacijskih testova (5). Nadalje, u dijagnostičkom postupku se mogu koristiti različite slikovne tehnike kao što su nativni radiogram, kompjuterizirana tomografija, scintigrafija ili termografija, ali najveću vrijednost imaju magnetska rezonancija i dijagnostički ultrazvuk (6). Potonji je posebno pogodan za dijagnosticiranje promjena mekih tkiva, jer je vizualizacija moguća ne samo kod različitih položaja anatomskih struktura već i pri pokretu. Najbolje ga je primijeniti kod pregleda bolesnika, dakle u samoj ordinaciji, a kako nema nikakve štetne posljedice može ga se ponavljati koliko god je potrebno (7). S druge strane interpretacija zahtijeva znanje i iskustvo ispitivača (8). U nastavku će ukratko biti opisani najčešći klinički entiteti lokaliziranog izvanzglobnog reumatizma (tendinitis/tendinoza, entezitis i burzitis) u području ramena i zdjelice te ekstremiteta, u skeletno zrelih osoba.

Rame i rameni obruč

Promjene rotatorne manžete obuhvaćaju široki spektar od blagog tranzitornog tendinitisa/tendinoze - tendinopatije do potpunog rastrgnuća najčešće degenerativno promijenjenih tetiva/mišića, a u većine se bolesnika ne može utvrditi točan uzrok (9).

Tendinoza/tendinopatija mišića rotatorne manžete je najčešća u m. supraspinatusu, iako se slične promjene nađu i u ostalim mišićima. Uzroci takve tendinopatije su mnogobrojni, vanjski i unutarnji. Jedan od najvažnijih mehanizama je subakromijalni sindrom sraza (eng. *impingement*), koji je posljedica nepovoljnih anatomskih odnosa kod elevacije ruke, čemu pogoduje smanjena prokrvljenost u inače avaskularnoj "kritičnoj" zoni tetive. Tako je sindrom sraza češći u svih onih koji dulje i/ili opetovano koriste ruke u poslovima/aktivnostima iznad visine glave.

Međutim, istom mogu pridonijeti i neravnoteža mišića oko humeroskapularnog zgloba i mišića skapule te kod glenohumeralnog instabiliteta, napose u mlađih sportaša. Tada se radi o prednjem ili stražnjem glenoidnom srazu (10). Prema Neeru sindrom sraza se dijeli u tri stadija: 1. stadij - edem i krvarenje tetive, 2. stadij - fibroza subakromijalne burze i tendinitis rotatorne manžete, 3. stadij - degeneracija tetive, koštane promjene akromiona i glave humerusa i ev. ruptura tetive (4). Klinička slika ovisi o: stupnju oštećenja, dobi bolesnika i (vjerojatnoj) etiologiji. Kod tendinitisa/tendinopatije m. supraspinatusa karakterističan je bolan abdukcijski luk (60-120 stupnjeva), palp. bolnost u području velikog tuberkula (ne uvijek!), pozitivni "impingement" znak, te lokalizirana bol na kretnje uz otpor. Također, u mlađih bolesnika se nerijetko nađu

pozitivni klinički testovi za instabilitet, a u starijih ograničeni pokreti (udruženost s kapsulitisom) i/ili slabost mišića (rastrgnuće), kao i klinički znakovi promjena na akromioklavikularnom (AC) zglobo (11).

Tendinopatija je usko povezana s mogućim djelomičnim ili potpunim rastrgnućem mišića/tetiva rotatorne manžete. U akutnoj traumi čest je neposredni gubitak ili slabost aktivne abdukcije te vanjske rotacije, dok je u kroničnim slučajevima klinička slika varijabilna. Bolesnici češće imaju bol pri abdukciji i antefleksiji ruke, s tim da su aktivni pokreti ograničeni, dok su pasivni obično održani. Može biti prisutna i noćna bol, kao i hipotrofija mišića (12).

Ponekad se u sklopu tendinoze/tendinopatije i/ili rastrgnuća tetiva rotatorne manžete nađu kalcifikati. Prevalencija radiološki vidljivih kalcifikata je 2,7-7,5%, a procjenjuje se da 35-45% osoba s kalcifikatima razvije simptome. Tijek bolesti se obično dijeli na 3 stadija: 1. prekalificirajući, 2. kalcificirajući i 3. postkalcifikacijska. Kalcifikati mogu rupturirati u subakromijalnu burzu. Dva su tipa kliničke prezentacije: akutni s jakim boli i ograničenjem pokreta, palp. bolnošću a ponekad i crvenilom i toplinom kože iznad zahvaćene tetive (najčešće bez anamneze traume ili prenaprežanja), a tipičan je za resorptivnu fazu, te kronični, s postupnim razvojem simptoma i znakovima tipičnima za sindrom sraza (11,12).

Tendinoza/tendinopatija duge glave m. bicepsa nastaje zbog direktne trauma, prekomjerne uporabe ruke u poziciji iznad glave, kod nošenja tereta ili zbog anomalije

intertuberkularnog žlijeba. U kliničkoj slici se nađe bol i palpatorna bolnost s prednje strane ramena i u području intertuberkularnog žlijeba, kao i bol pri antefleksiji ramena i lakta i retrofleksiji ramena. Pozitivni su provokacijski klinički testovi (npr. Yergasonov, Speedov), a kod rupture transverzalnog ligamenta prisutan je fenomen "preskakanja" (11,12).

Subakromijalni burzitis je većinom udružen sa sindromom sraza, odnosno tendinozom/tendinopatijom rotatorne manžete. Klinički se nađe bol pri abdukciji, a eventualno i otekline u subakromijalnom području (11,12). Kapsulitis u području zglobo ramena je fibrozno skvrčavanje zglobne čahure, koja postaje smanjena i neelastična. Može biti udružen s nekim bolestima npr. šećerna bolest, bolesti štitnjače, hiperlipidemija, plućne bolesti, infarkt miokarda, hemiplegija (npr. nakon cerebrovaskularnog inzulta). U kliničkoj slici karakteristično je smanjenje opsega pokreta u ramenu, u svim smjerovima i to aktivno i pasivno, uz sekundarnu bol. Koristan rani klinički znak je bolno ograničenje vanjske rotacije nadlaktice. Zbog dugotrajnosti stanja nerijetko je vidljiva atrofija mišića ramenog obruča. U razvoju bolesti postoje 3 faze (tipično u primarnom obliku bolesti): bol, bol i ograničena pokretljivost i ograničena pokretljivost uz blažu bolnost. Nakon jednog ramena u 6-17% bolesnika se u roku od 5 godina bolest pojavi i na drugom ramenu. Između 33-61% bolesnika ima trajno smanjenje opsega pokreta, a 7-15% ima značajnije smanjenje funkcionalne sposobnosti (11,12).

Lakat

Lateralni epikondilitis ("teniski lakat") se najčešće javlja u osoba između 40.-60. godine života i to obično na dominantnoj ruci. U anamnezi se može naći podatak o ponavljajućim pokretima (fleksija-ekstenzija, supinacija-pronacija) u ne-neutralnom položaju i rukovanje teškim predmetima, iako se u većine bolesnike ne može utvrditi neki precipitirajući čimbenik (13). Radi se o tendinopatiji zajedničkog hvatišta ekstenzora-supinatora, a najčešće m. extensor carpi radialis brevis (ECRB) (65%), dok je bol periepikondilarna (14). Pojačava se stiskom šake, a za postavljanje dijagnoze u kliničkoj praksi korisni su provokacijski testovi (npr. Maudsleyev test, Milleov test) (15).

Medijalni epikondilitis je rjeđi nego lateralni i također je češći u manualnih radnika, bacačkih sportova, sportova s reketom i u golfera ("golferski lakat"). Najčešće se radi o ponavljajućim pokretima fleksije i pronacije, ponekad povezanih s valgus stresom. Promjene su na zajedničkom hvatištu tetiva fleksora i pronatora u području

medijalnog epikondila (najčešće m. pronator teres i m. flexor carpi radialis). Bol se javlja u području medijalnog epikondila ili nešto distalnije i obično je neodređena nego kod lateralnog epikondilitisa, a ponekad se pojačava stiskom šake. U dijagnostici nam, također, pomažu klinički, provokacijski testovi. Ponekad je medijalni epikondilitis povezan sa ozljedama koje obično nastaju zbog ponavljajuće valgus-ekstenzijskog prenaprežanja (npr. bacači, rukometaši) (15-17).

Olekranski burzitis može nastati kao sindrom prenaprežanja, ali nakon i akutne traume, te zbog drugih uzroka (npr. infekcija, kristalinični artritis, upalne reumatske bolesti, uremija). U kliničkoj slici uz bolnu oteklinu može se naći crvenilo, hipertermija, celulitis (izraženije u septičkom burzitisu). Bol je ponekad prisutna samo u položaju fleksije lakta ili kod naslanjanja na lakat (traumatski ili idiopatski burzitis). Ponekad se mogu palpirati inkluzijski čvorići (fibrozno tkivo) nakon upale (15-17).

Ručni zglob i šaka

De Quervainov tenosinovitis je upala i/ili fibroza tetiva m. abductor pollicis longus i m. extensor pollicis bre-

vis, u prvom karpalnom kanalu, na dorzalnoj strani korijena šake. Ovaj oblik tenosivitisa je najčešće posljedica

snažnog naprezanja ili ponavljajućih pokreta, pri čemu ulogu mogu imati anatomske varijacije (18). U kliničkoj slici nađe se bol na palpaciju i pri ularnoj devijaciji, oteklina i ponekad krepitacije s radialne strane podlaktice, oko 2 cm proksimalno od stiloidnog nastavka radijusa. Pozitivan je Finkelsteinov (Eichhoffov) test, te test dorzalne fleksije u ručnom zglobu i abdukcije palca (eng. skr. WHAT) (19,20).

Stenozirajući tenosinovitis prsta ("škljocavi" prst) nastaje u području fleksornih tetiva, najčešće u visini metakarpfalangealne (MCP) zglobne etaže. Obično je zahvaćen samo jedan prst, a uzroci su ponavljajući pokreti savijanja (hvatanja) s povlačenjem i frikcijom fleksornih tetiva, ali i sistemske bolesti (npr. upalne reumatske bolesti). Bolesnici osjećaju bol i škljocaj prilikom fleksije i/ili ekstenzije prsta, koje su otežane, a u uznapredovaloj fazi zakočenost prsta u položaju fleksije može biti produžena u jutarnjim satima ili perzistira (15-17).

Zdjelica i kuk

U području velikog trohantera najčešći su entezitis i razdori tetive gluteus mediusa i minimusa, koji nastaju zbog poremećene biomehanike, prenaprezanja ili traume. U anamnezi se doznaje da je bol, koja nastupa postupno (osim u slučaju akutne traume), lokalizirana u području velikog trohantera, ali se može se širiti i uzduž vanjske strane natkoljenice. Karakteristično se javlja kod ležanja na toj strani, kod dužeg stajanja, hodanja, kao i kod sjedenja s prekrštenim nogama. Klinički se nađe palpatorna bolnost u području velikog trohantera, koja se pojačava aktivacijom mišića aktivne abdukcije, ekstenzije i vanjske rotacije uz otpor. Pasivna pokretljivost u samom kuku je, inače, održana (5,21).

Trohanterični burzitis je najčešći od čak 160 sluznih vreća, kao mogućih sijela upale u području zdjelice i kuka. Uz lokaliziranu bol, ponekad udruženu s osjećajem pečenja, oko 15% bolesnika pri hodu šepa. Ako je udružen s promjenama na koksofemoralnom zglobu, mehaničkim naprezanjem slabinske kralježnice ili debljinom može biti prisutno ograničenje unutarnje rotacije u kuku, uz refleksnu kontrakciju vanjskih rotatora. Duboki trohanterni burzitis obično je udružen s tendinopatijom, a pojačava se ekstenzijom i vanjskom rotacijom u kuku, dok je bol kod burzitisa m. gluteus mediusa obično lokalizirana s lateralne strane bedra, uz palpatornu bol s gornje strane velikog trohantera, a karakteristično se pojačava abdukcijom noge (22).

Sindrom škljocavog kuka (eng. *snapping hip syndrome*) može nastati zbog intraartikularnih ili ekstraartikularnih uzroka, a najčešće zbog prenaprezanja (npr. trčanje). Stoga, prema lokalizaciji razlikujemo 3 sindroma "škljocavog" kuka: prednji (medijalni), vanjski (lateralni) i stražnji (posteriorni). Klinički stanje može biti asimptomatsko, a ako se jave simptomi radi se o boli, najčešće u

Dupuytrenova kontraktura je nodularno zadebljanje i kontrakcija palmarne fascije. Incidencija bolesti raste s dobi, češća je u bijelaca i u muškaraca. Uz ponavljajuće mikrotraume brojne bolesti i stanja se povezuju s Dupuytrenovom kontrakturom (npr. alkoholizam, šećerna bolest, pušenje, kronična plućna bolest). Citogenetska istraživanja su pokazala nespecifične kromosomske abnormalnosti u tih bolesnika, a postoji i povezanost s HLA-DRB1*15. Bolesnici s Dupuytrenovom kontrakturom imaju povišeni rizik za pojavu fibroze u drugim djelovima tijela. U većine bolesnika je zahvaćena ularna strana dlanova obično obje šake. U početku se palpatoraju fibrozni čvorići površinskog sloja palmarne fascije a slijedi zadebljanje, uz prijanjanje za kožu dlana. Zadebljanje se širi prema prstima koji se skvrče u visini MCP zglobova. Rezultat je progresivni fleksijski deformitet sa značajnim poremećajem funkcije šake. Stanje u većine bolesnika progredira (15,16).

području velikog trohantera, koja se širi uzduž lateralne strane bedra uz ponekad čujan ili palpabilni škljocaj prilikom pokreta Sekundarno se može razviti trohanterični burzitis (23). Za dokaz skraćanja iliotibijalnog trakta najčešće se koristi Oberov klinički test (21).

U području kvрге sjedne kosti može nastati entezitis ili burzitis. Stanju predisponiraju poremećena biomehanika, te napose nesrazmjer između snage m. kvadricepsa i mišića stražnje lože natkoljenice. Lokalizirana bol obično nastupa postupno, a ponekad se širi uzduž stražnje strane natkoljenice do zakoljenske jame, pojačavajući se kod snažne i nagle kontrakcije ili istezanja mišića, te kod dužeg pritiska npr. sjedenja (napose u burzitisu). U kliničkom pregledu mogu biti korisni provokacijski testovi kao što su Wellov test, Wallaceov test, testovi istezanja i test "otirača za cipele" (4,5,21-23).

Bol u preponi i unutarnjoj strani natkoljenice obično je posljedica entezitisa ili razdora. Najčešće se radi o zahvaćenosti m. adductor longus, kao sindroma prenaprezanja u sportaša. Prilikom kliničkog pregleda, osim na palpaciju bol se provocira pri adukciji (napose protiv otpora), te pasivnoj abdukciji, kao i fleksiji u kuku. Može razviti i burzitis iliopsoasa, koji u nekih ljudi komunicira sa zglobovom kuka, čime se tumači povezanost s različitom zglobnom patologijom (npr. reumatoidni artritis, osteoartritis) (5). Osteitis pubis je osteoartropatija pubične simfize, koja zahvaća simfizu i pubične kosti. Bol u preponi i unutarnjoj strani bedra, može se širiti u područje donjeg abdomena i simfize te tipično lepezasto u prepone i u aduktornu regiju. Pojačava se kašljanjem, kihanjem i sl. Uz lokalnu bolnost na pritisak simfize, najkorisniji klinički test je snažna izometrička bilateralna kontrakcija aduktora (u ležećem položaju, uz fleksiju u koljenu od 90°) (21).

Koljeno

“Skakačko” koljeno (distalna tendinopatija m kvadricepsa) je najčešći entitet izvanzglobnog reumatizma u području koljena. Tipično se javlja u sportaša koji znatno opterećuju ekstenzorni sustav koljena učestalim skokovima ili dugim trčanjem, a uz ostale predisponirajuće čimbenike. Bol je lokalizirana u području gornjeg ili donjeg pola patele ili na tuberozitasu tibije. Karakteristično se javlja i nakon dužeg sjedenja u položaju sa savijenim koljenima (“znak kinematografa”), a ublažava se trljanjem bolnog mjesta i ispružanjem noge u koljenu. Pri kliničkom pregledu, uz bol na palpaciju, najčešće na donjem polu patele (ponekad uz fluktuaciju), ista se može izazvati i ispružanjem potkoljenice protiv otpora (24).

“Plivačko koljeno” (entezitis medijalnog kolateralnog ligamenta na njegovom proksimalnom hvatištu na femuru) nastaje zbog ponavljanih istezanja tog hvatišta tijekom plivanja prsnim načinom, najčešće zahvaćena oba koljena (25). “Trkačko koljeno” (sindrom trenja distalnog dijela iliotibijalnog trakta), nastaje na mjestu gdje je iliotibijalni trakt slobodan i kod fleksije u koljenu prelazi preko lateralnog epikondila femura. Karakteriziran je neoštro lokaliziranom boli prilikom pokreta u koljenu, a napose pri hodu nizbrdo, dok nestaje pri hodu s ukrućenim koljenom. Kao i kod gornje varijante sindroma u kliničkom pregledu je koristan Oberov test, a ovdje i Renneov test, te Nobleov test pritiska (4,24).

Najčešće upale sluznih vreća od njih 30 u području koljena su one s njegove prednje strane. Prepatelarni burzitis se javlja zbog jednokratne jače traume ili kroničnih mikrotrauma (“koljeno kućanica”), a rjeđ i su uzroci npr. giht ili infekcija. Klinički, radi se o boli, hipertermiji, crvenilu i nerijetko oteklini s prednje strane koljena, što se pojačava fleksijom koljena, ali opseg pokreta u kolje-

nu nije značajnije ograničen. Burzitis se može razviti i na površenoj infrapatelarnoj sluznoj vreći, koja se nalazi ispod patelarne sveze, između tuberozitasa tibije i kože, a kad se upali nabrekne i strši uz oba ruba sveze, te ima oblik pješčanog sata (“koljeno svećenika”). U dubokom infrapatelarnom burzitisu (prenaprežanje ekstenzornog sustava koljena, npr. trkači i skakači) palpatorna bol je lokalizirana u distalnom dijelu patelarne sveze na samom hvatištu za tibiju, dok u suprapatelarnom burzitisu otekline nastaje u sinovijском prostoru između tetive kvadricepsa i femura, proksimalno od koljenskog zgloba (24,25).

Entezitis ili burzitis pes anserinus je lokaliziran s medijalne strane koljena, a nastaje na hvatišta tetiva m. sartoriusa, m. semitendinosusa i m. gracilisa za medijalnu plohu tibije, malo ispod kondila, odnosno ispod distalnih djelova tog hvatišta, gdje se nalazi sluzna vreća. Simptomi se pojačavaju tijekom trčanja i hoda po stubama, a uz palpatornu bolnost ponekad se nađe otekline na medijalnoj strani koljena u visini tuberozitas tibije (napose kod burzitisa). Često je pozitivan valgus-stres test, kao i bolnost prilikom fleksije koljena protiv otpora (4,24, 25).

“Trkačka potkoljenica” (eng. “*shin splints*”) je bol i nelagod, a ponekad i otekline u prednjem dijelu potkoljenice nakon ponavljanih prenaprežanja pri hodu ili trčanju, napose kod prisutnih predisponirajućih čimbenika. Najčešći entiteti su: sindrom m. tibialis posteriora (anteromedijalni dio srednje i distalne potkoljenice), periostitis tibije (anteromedijalni dio, 10-ak cm iznad gležnja), kronični sindrom prednjeg fascijalnog prostora potkoljenice (anterolateralni dio) ili prijelom zamora tibije (prijelaz proksimalne u srednju trećinu tibije) (24, 26).

Nožni zglob i stopalo

Sindromi prenaprežanja u području nožnog zgloba i stopala značajno su uvjetovani biomehaničkom ulogom nožnih zglobova i stopala pri stajanju, a napose hodanju. Pri tome su važni: usmjeravanje i apsorpcija sile uslijed udarca petom, kontakta stopala s podlogom i odizanja prstima, fleksibilnost/krutost stopala u pojedinim fazama ciklusa hoda, očuvana funkcija plantarne fascije i pronacija/supinacija stopala (27-29).

Istegnuće ligamenata u području nožnog zgloba najčešće nastupa akutno, kad može nastati i njihovo rastrgnuće, ali se može javiti i u sklopu sindroma prenaprežanja, odnosno ponavljajućih opterećenja uz predisponirajuće čimbenike, prvenstveno statiku i biomehaniku stopala (28). Uz bol, može se naći i zglobna nestabilnost. Kod istegnuća sindesmoze karakteristična je osjetljivost s prednjeg strane distalne potkoljenice i nožnog zgloba,

koja se pojačava pritiskanjem fibule o tibiju, te pasivnom dorzifleksijom nožnog zgloba i everzijom stopala (27,28). Dislokacija peronealnih tetiva (češće m. peroneus longus) također nastaje akutno, pri dorzifleksiji stopala, ali u nekim slučajevima, nakon ponavljajućih trauma, može biti i habitualna. Bol je lokalizirana u području lateralnog maleola, ponekad je čujno i “preskakanje”, a klinički su pozitivni testovi everzije i dorzifleksije stopala protiv otpora ili bol kod cirkumdukcije.

Ahilova tetiva je najčešće sjelo lokaliziranog izvanzglobnog reumatizma (entezitis, tendinopatija). Inače, to je najsnažnija tetiva u ljudskom tijelu, a ne posjeduje sinovijalnu ovojnici, nego je obavijena paratenonijem. Iako, općenito, u svakodnevnoj praksi prevladavaju bolesnici koje se bave sportskim aktivnostima u kojima prevladavaju trčanje i skokovi, značajan dio je i onih sa spondi-

loartritisima (tipično entezitis) ili drugim upalnim reumatskim bolestima ili kristaliničnim artritisima. Među različitim predisponirajućim čimbenicima posebno su zanimljivi genetska predispozicija i anatomska/funkcionalna odstupanja kao što je položaj tetive m. plantaris i njezin odnos s Ahilovom tetivom (30). Najugroženije mjesto 2-6 cm proksimalno od hvatišta tetive za kost. U kliničkoj slici se mogu naći bol i zakočenost u gornjem nožnom zglobovima (napose ujutro nakon ustajanja), nelagodnost pri hodu (napose kod hodanja bez obuće), krepitacije, otekline (difuznija u kroničnom stadiju). Kod kliničkog pregleda prisutna je i bol na palpaciju (na inserciji kod entezitisa, a više, na tetivi kod tendinopatije) te bol kod pasivne dorzifleksije ili forsirane plantarne fleksije, uz ispruženo koljeno (npr. podizanje na prste na jednoj nozi). Opisana su i dva klinička testa koji pomažu u postavljanju dijagnoze tendinopatije Ahilove tetive: "The Royal London Hospital Test" i "znak bolnog luka" (30). Često postoji povezanost s burzitisom, što se naziva Haglundov sindrom, a čemu predisponira izbočenje stražnjeg, gornjeg dijela petne kosti (Haglundova peta) (4,27). Uz oteklinu, kod ove lokalizacije burzitisa bol se može provocirati dorzalnom fleksijom stopala. Osim retrokalkanearnog burzitisa, najčešće kao posljedica iritacije ruba obuće može nastati subkutani kalkanealni burzitis s bolnom supratendinoznom, potkožnom oteklinom na mjestu ruba cipela (27).

Ruptura Ahilove tetive je posljednji stadij sindroma prenaprezanja u području Ahilove tetive. Učestalija je u muškoj populaciji; između 30.-50. godine, a tipično nastaje akutno u nepripremljenih osoba, prilikom neke sportske aktivnosti. Među predisponirajućim čimbenicima/uzrocima navode se kronična hemodijaliza, liječenje fluorokinolonskim antibioticima, te lokalna infiltracija glukokortikoida. Pri pregledu se nađe bolna udubina u Ahilovoj tetivi, hod je otežan/onemogućen, a tipično je oslabljena ili neizvediva plantarna fleksija. U kliničkom pregledu pozitivan je Thompsonov test (4,5,7,27,28).

Zaključak

Među bolestima i stanjima lokomotornog sustava izvanzglobni reumatizam ima najraznolikiju lokalizaciju. Ove entitete je važno prepoznati i ne zamijeniti ih sa zglob-

Ostale tendinopatije u području gležnja i stopala koje vrijedi spomenuti su one: m. peroneus brevis (češće) i longus, m. flexor hallucis longus, m. extensor digitorum longus, m. tibialis posterior i m. tibialis anterior (27,29). Plantarni fasciitis je najčešći uzrok subkalkanearne petne boli, a nastaje na mjestu polazišta plantarne fascije sa petne kosti. Patofiziološki, radi se o iritaciji periosta, stvaranju kosti de novo (koštani trn), koja podržava upalu. Rizični čimbenici su pes cavus, pes planus, pojačana pronacija stopala, neprikladna obuća, prekomjerna tjelesna težina ("policajska peta"), upalne reumatske bolesti (napose spondiloartritis). Češće oboljevaju muškarci i osobe koje se bave aktivnostima s dugotrajnom plantarnom fleksijom stopala i dorzalnom fleksijom u metatarzofalangealnim (MTP) zglobovima (27,29). Bol je obično jednostrana, i lokalizirana je u medijalnom dijelu tubera petne kosti. Javlja se pri prvim koracima, nakon kraćeg hodanja prestaje, te se ponovno javlja nakon dužeg hodanja ili stajanja. Ponekad je pozitivan test pasivne dorzalne fleksije palca (s istodobnom dorzalnom fleksijom i eventualno everzijom stopala ili bez toga). Plantarni fasciitis može koegzistirati sa subkalkanearnim (subtalarnim) burzitisom (bolna otekline), koji ako je izoliran neće uzrokovati bol pri dorzalnoj fleksiji stopala (29).

Sijelo bolova prednjeg dijela stopala je najčešće u području metatarzalnog (MT) područja. Uzroci mogu biti različiti a neki od njih su: intermetatarzalni burzitis, adventicijski burzitis (ispod glavica MT kostiju), sezamoiditis u području kostiju ispod palca (u tetivi m. flexor hallucis brevis), zadebljanje ligamenata (lig. metatarsesum transversum superficiale et profundum), prirođene i stečene anomalije stopala, opetovana trauma, infekcija, reumatoidni artritis, urični artritis, spondiloartritis, distalni plantarni fasciitis, plantarna fibromatoza (Ledderhoseova bolest) i Mortonova metatarzalgija (27,29). Važno je napomenuti da su stres-frakture najčešće u području potkoljenice i stopala (95%) (29).

nom, živčanom ili drugom patologijom, jer će se time izbjeći nepotrebne dodatne pretrage, a pravilnim liječenjem utjecati na što brži i bolji oporavak bolesnika.

Literatura

1. Babić-Naglić Đ. Epidemiologija, faktori rizika, patofiziologija i klinička slika izvanzglobnog reumatizma i srodnih stanja. U: Grazio S, Perić P, ur. *Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja*. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja (knjiga izručaka), 01. ožujka 2013. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2013:3-10.

2. Speed C. Classification of soft tissue disorders. U: Hazleman B, Riley G, Speed C, ur. *Soft tissue rheumatology*. Oxford: University Press. 2004:141-5.

3. Walker-Bone K, Cooper C. The epidemiology of soft-tissue rheumatism disorders. U: Hazleman B, Riley G, Speed C, ur. *Soft tissue rheumatology*. Oxford: University Press. 2004:146-63.

4. Pećina M, ur. *Sindromi prenaprezanja sustava za kretanje*. Zagreb: Globus. 1992.
5. Laktašić Žerjavić N. i sur. Reumatske bolesti: ekstraartikularni reumatizam. U: Vrhovac B, Reiner Ž, Vučelić B, ur. *Interna medicina*. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:1369-442.
6. Tan AL, Wakefield RG, Coneghan PG. i sur. Imaging of the musculoskeletal system: magnetic resonance imaging, ultrasonography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:513-28.
7. Perić P, Nemčić T. Ultrazvučna dijagnostika izvanzglobnog reumatizma i srodnih stanja. U: Grazio S, Perić P, ur. *Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja*. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja (knjiga izručaka), 01. ožujka 2013. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2013:11-27.
8. Brown AK, O'Connor PJ, Roberts TE. i sur. Ultrasonography for rheumatologists: the development of specific competency based educational outcomes. *Ann Rheum Dis* 2006;65:629-36.
9. Donatelli RA, Irwin JP, Johanson MA, Gonzales-King BZ. Differential soft tissue diagnosis. U: Donatelli RA, ur. *Physical therapy of the shoulder*. 4. izdanje. St. Louis: Churchill Livingstone. 2004:89-129.
10. Greenfield BH, Donatelli RA, Thein Brody L. Impingement syndrome and impingement-related instability. U: Donatelli RA, ur. *Physical therapy of the shoulder*. 4. izdanje. St. Louis: Churchill Livingstone. 2004:291-317.
11. Speed C. The shoulder. U: Hazleman B, Riley G, Speed C, ur. *Soft tissue rheumatology*. Oxford: University Press. 2004:344-75.
12. Perić P. Izvanzglobni reumatizam. U: Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M. *Bol - uzroci i liječenje*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2011:140-59.
13. Bisset L, Coombes B, Vicenzino B. Tennis elbow. *Clin Evid (Online)* 2011;2011. PubMed PMID: 21708051. Epub 2011/06/29.
14. Wilson JJ, Best TM. Common overuse tendon problems: a review and recommendations for treatment. *Am Fam Physician* 2005;72:811-8.
15. Grazio S. Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja u području lakta, podlaktice, ručnog zgloba i šake. U: Grazio S, Perić P, ur. *Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja*. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja (knjiga izručaka), 01. ožujka 2013. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2013:35-67.
16. Earp BE, Blazer PE, Simmons BP. The wrist and hand. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. 4. izdanje. Edinburgh: Mosby. 2008:643-51.
17. Bilić R, Kolundžić R, Jelić M. Sindromi prenaprezanja u šaci, podlaktici i laktu. *Arh Hig Rada Toksikol* 2002;52(4):403-11.
18. Choi SJ, Ahn JH, Lee YJ. i sur. De Quervain disease: US identification of anatomic variations in the first extensor compartment with an emphasis on subcompartmentalization. *Radiology* 2011; 260:480-6.
19. Dawson C, Mudgal CS. Staged description of the Finkelstein test. *J Hand Surg Am* 2010;35:1513-5.
20. Goubau JF, Goubau L, Van Tongel A, Van Hoonacker P, Kerckhove D, Berghs B. The wrist hyperflexion and abduction of the thumb (WHAT) test: a more specific and sensitive test to diagnose de Quervain tenosynovitis than the Eichhoff's Test. *J Hand Surg Eur Vol* 2013. [Epub ahead of print]
21. Laktašić-Žerjavić N. Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja u području zdjelice s i kuka. U: Grazio S, Perić P, ur. *Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja*. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja (knjiga izručaka). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2013:68-81.
22. Strauss EJ, Nho SJ, Kelly BT. Greater trochanteric pain syndrome. *Sports Med Arthrosc Rev* 2010;18:113-9.
23. Tibor LM, Sekiya JK. Differential diagnosis of pain around the hip joint. *Arthroscopy* 2008;24:1407-21.
24. Nemčić T. Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja u području koljena i potkoljenice. U: Grazio S, Perić P, ur. *Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja*. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja (knjiga izručaka). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2013:82-94.
25. Perry D. The knee. U: Hazleman B, Riley G, Speed C, ur. *Soft tissue rheumatology*. Oxford: University Press. 2004:427-43.
26. Speed C, Holloway G. The lower leg. U: Hazleman B, Riley G, Speed C, ur. *Soft tissue rheumatology*. Oxford: University Press. 2004:444-62.
27. Grubišić F. Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja u području gležnja i stopala. U: Grazio S, Perić P, ur. *Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja*. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja (knjiga izručaka). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2013:95-104.
28. Speed C, Robinson A. The ankle. U: Hazleman B, Riley G, Speed C, ur. *Soft tissue rheumatology*. Oxford: University Press. 2004:463-82.
29. Speed C, Robinson A. The foot. U: Hazleman B, Riley G, Speed C, ur. *Soft tissue rheumatology*. Oxford: University Press. 2004:483-500.
30. Bojanić I, Križan S, Dimnjaković D, Janjić T, Smoljanović T. Neinerscijska tendinopatija Ahilove tetive. *Med Flumens* 2013;49:121-35.

Porin Perić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Kompleksni regionalni bolni sindrom - patofiziologija, klinička slika i liječenje

Complex regional pain syndrome - pathophysiology, clinical presentation and treatment

Adresa za dopisivanje:
doc.dr.sc. Porin Perić
Petrova 47 ♦ 10000 Zagreb
porin.peric@gmail.com

Sažetak

1994. godine skupina stručnjaka okupljena od strane Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain - IASP*) donijela je nove dijagnostičke kriterije za refleksnu simpatičku distrofiju (RSD) i kauzalgiju i preimenovala ta stanja u kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS), tip I i tip II.

KRBS jest složeni patofiziološki entitet obilježen boli, oteklinom, trofičkim i vazomotornim promjenama, ograničenom funkcijom i relativno brzim razvojem osteoporoze zahvaćenog dijela.

U radu su detaljno opisani mogući patofiziološki mehanizmi nastanka boli, klinička slika i farmakološko liječenje uz intervencijske procedure.

Ključne riječi

kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS), bol, patofiziologija, liječenje

Summary

In 1994, a consensus group of experts gathered by the International Association for the Study of Pain (IASP) agreed on new diagnostic criteria for the reflex sympathetic dystrophy (RSD) and causalgia, and renamed them complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II, respectively. CRPS is a complex pathophysiological entity characterised by pain, trophic and va-

somotoric changes, limited function of affected body part and relatively fast development of osteoporosis of affected region.

We described possible pathophysiological mechanisms which caused the pain, clinical presentation of the disease and treatment which includes all available pharmacological modalities as well as interventional procedures.

Keywords

complex regional pain syndrome (CRPS), pain, pathophysiology, treatment

Uvod

Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) poznat je u medicinskoj literaturi pod starim nazivima: algodistrofija ili algodistrofični sindrom, refleksna simpatička distrofija, Sudeckov sindrom, posttraumatski vazomotorički poremećaj, traumatski angiospazam ili neurovaskularna distrofija. Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) tip I najčešće je udružen s prethodnom traumom, dok je u tipu 2 KRBS prisutna i ozljeda perifernog živca. Bolest je prvi puta opisao Amerikanac S. Weir Mitchell 1864. godine u vojnika ranjenih vatrenim oružjem koji su se žalili na perzistirajuće žareće boli u udovima nakon ranjavanja. Weir je bolest prvotno nazvao kausalgijom,

Tablica. **Klinička dijagnoza KRBS postavlja se ako su zadovoljeni sljedeći kriteriji (7)**

Kontinuirana bol koja je neproporcionalna početnom zbivanju
Najmanje jedan opisan simptom u najmanje 3 navedene kategorije
Senzorni ■ hiperestezija ■ alodinja Vazomotorni ■ razlika u temperaturi ■ promjene boje kože ■ asimetrija u boji kože Sudomotorni/edem ■ edem ■ promjene znojenja ■ asimetrija u znojenju Motorni/trofički ■ smanjen opseg kretnji ■ motorna disfunkcija (npr. slabost, tremor, distonija) ■ trofičke promjene (npr. kose, noktiju ili kože)
Najmanje jedan znak u vrijeme pregleda u najmanje 2 navedene kategorije
Senzorni ■ dokaz hiperalgezije (na ubod) ■ alodinije (na lagani dodir, temperaturne senzacije, duboki pritisak ili pokret zgloba) Vazomotorni ■ dokaz temepaturne razlike (više od 1°C) ■ promjene boje kože ili asimetrija Sudomotorni/edem ■ dokaz edema ■ promjene znojenja ■ asimetrija u znojenju Motorni/trofički ■ dokaz smanjenog opsega pokreta ■ motoričke disfunkcije (npr. slabosti, tremora ili distonije) ■ trofičke promjene (npr. kose, noktiju i kože).
Nijedna druga dijagnoza bolje ne objašnjava simptome i znake bolesti

kasnije su se javili ostali nazivi. Relativno noviji termin KRBS još uvijek nije općeprihvaćen, te se susreću u literaturi gotovi svi stari nazivi, od kojih su najučestaliji refleksna simpatička distrofija, algodistrofija i Sudeckova distrofija (1,2,3).

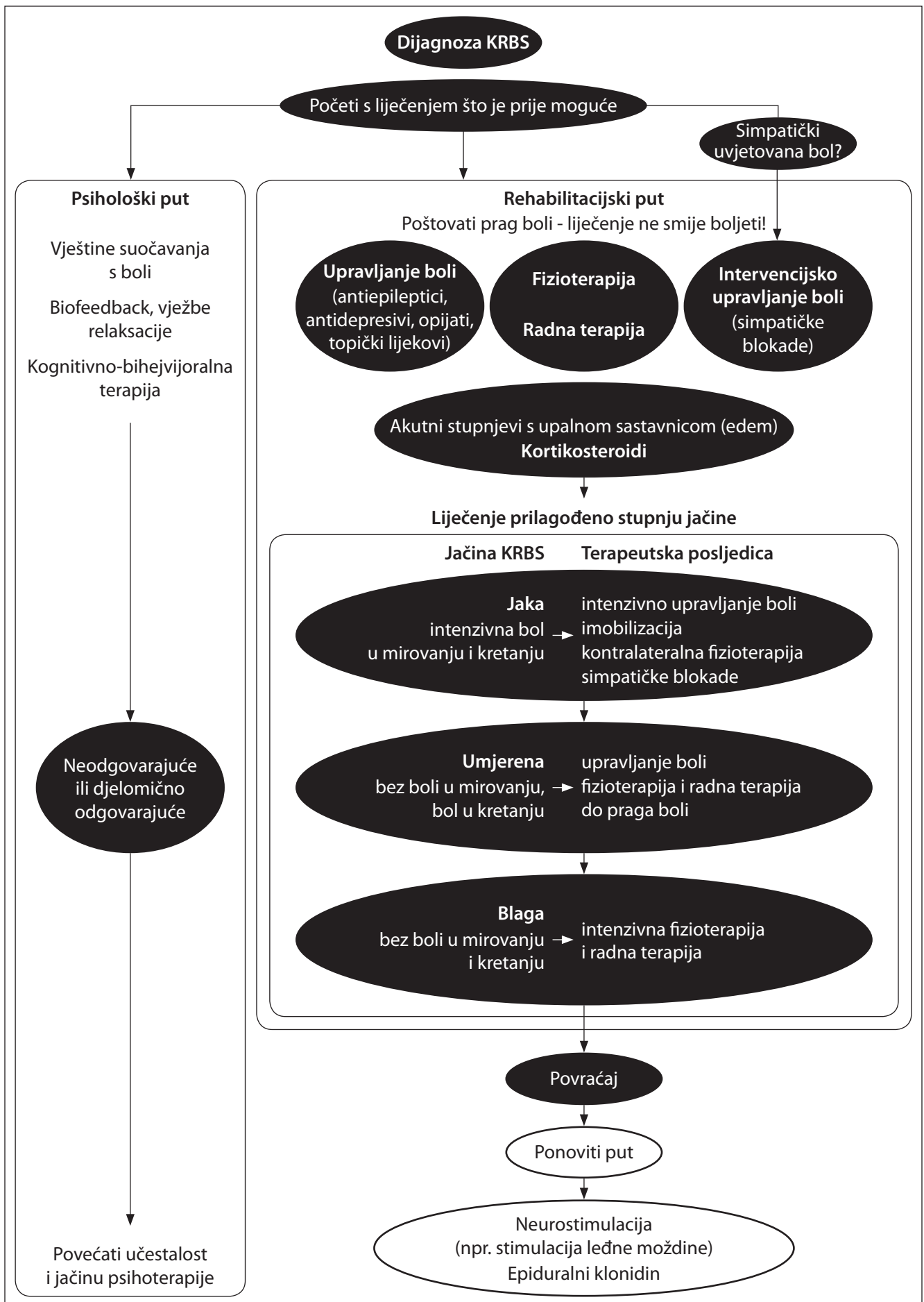
1994. godine skupina stručnjaka okupljena od strane Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain - IASP*) donijela je nove dijagnostičke kriterije za refleksnu simpatičku distrofiju (RSD) i kausalgiju i preimenovala ta stanja u kompleksni regionalni bolni sindrom, tip I i tip II. Podjela je bazirana više na osnovu načina početka bolesti, nego na razlici u kliničkoj prezentaciji ili patofiziologiji. Unatoč mišljenju nekih stručnjaka da su IASP kriteriji nepotpuni, razvijeni su kao početna točka s ciljem daljnje validacije tijekom kliničkih i istraživačkih studija (3,4,5).

KRBS jest složeni patofiziološki entitet obilježen boli, oteklinom, trofičkim i vazomotornim promjenama, ograničenom funkcijom i relativno brzim razvojem osteoporoze zahvaćenog dijela. Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) tip I najčešće je udružen s prethodnom traumom poput nagnječenja ili ozljede mekih tkiva ili imobilizacijom poput nošenja preuske longete ili kao posljedica smrznutoga ramena. KRBS tip II obilježen je prisutnošću ozljede živca. U oba tipa bolesti susrećemo zajedničke simptome poput kontinuirane boli, alodinije, hiperalgezije koji su uobičajeno disproporcionalni početnom oštećenju ili događaju. Tijekom bolesti u pojedinim trenucima u oba tipa KRBS javlja se edem, promjene krvnog protoka u koži koje se manifestiraju promjenama boje kože ili promjenama temperature kože većima za 1,1 °C u odnosu na suprotni zdravi dio tijela ili abnormalnom sudomotornom aktivnošću u bolnom području (3,4,6,7).

Od kada su uvedeni IASP dijagnostički kriteriji su se pokazali iznimno senzitivnima (što znači da se njihovom primjenom rijetko događalo neprepoznavanje KRBS). Kriteriji su od početka, dakle od 1994. kritizirani kao nedovoljno specifični (njihovom primjenom i neke bolesti koje nisu bile KRBS su bile svrstavane u skupinu KRBS). Već tijekom 1999. godine jedna mala studija u sklopu jednog centra pokazala da IASP kriteriji iz 1994. godine zbilja dovode do "pretjeranog" dijagnosticiranja KRBS (5).

Stoga je 2003. godine u Budimpešti održana radionica posvećena novoj kategorizaciji simptoma vezanih uz KRBS i njihovoj boljoj implementaciji unutar dijagnostičkih kriterija. Rezultati su objavljeni 2007. godine u jednom preglednom članku (8). Ti novi modificirani dijagnostički kriteriji omogućili su bolje razlikovanje između KRBS i neuropatske boli koja nije vezana uz KRBS, te

Slika. Dijagnoza i liječenje kompleksnog regionalnog bolnog sindroma - predloženi postupnik liječenja (7)



se na taj način postigla bolja točnost u odnosu na originalne kriterije. Povećana je specifičnost i nešto smanjena senzitivnost kriterija, što je doprinijelo boljem dijagnosticiranju KRBS (8).

Zbog navedene kombinacije (povećane specifičnosti i smanjene senzitivnosti), oko 15% bolesnika koji su pret-

hodno bili dijagnosticirani kao KRBS sada su ostali "bez dijagnoze". Stoga, je osim dva osnovna tipa KRBS, predloženo uvođenje trećeg tipa (nespecifični ili ne drugačije specifičirani KRBS) (9).

Unatoč svemu navedenom i unatoč velikom broju studija, zasada nema općenito prihvaćenih kriterija za bolest.

Epidemiologija KRBS

Populacijske studije (Sandroni et al.), pokazale su incidenciju od otprilike 5,5 na 100.000 bolesnikovih godina i prevalenciju od oko 21 na 100.000 za KRBS tip I (10). Ista studija pokazala je incidenciju od 0,8 na 100.000 i prevalenciju oko 4 na 100.000 za KRBS tip II (10,11). Incidencija KRBS tip I je znatno viša od tipa II (10,11). Opisana incidencija KRBS tip I nakon različitih fraktura iznosi 1-2% (11), dok za tip II iznosi oko 1-5% nakon ozljeda perifernog živca (11,12). Incidencija KRBS nakon ozljede mozga iznosi oko 12% (13), te 5% nakon infarkta miokarda (14).

KRBS se ne razlikuje u pojavnosti među različitim rasama. Javlja se u svim životnim razdobljima, osim u djece, ali najčešće između 37. i 50. godine života. Žene su 2-4 puta češće zahvaćene od muškaraca s učestalijom afekcijom gornjih udova, osobito šake u sklopu sindroma rame-šaka. KRBS se rjeđe pojavljuje na donjim udo-

vima, tada obično na potkoljenici i stopalu. KRBS tip I se pojavljuje u djece, ali znatno rjeđe nego u odraslih (3,10,11,15,16,17,18).

Precipitirajući čimbenici su brojni. Najčešća je prethodna trauma, koja može biti i minimalna. KRBS se javlja nakon operativnih zahvata, dijagnostičkih postupaka poput artroskopije, nakon dugotrajnog mirovanja ili imobilizacije. Često se javlja i nakon različitih bolesti poput: srčanog infarkta, u angini pectoris, TBC pluća, tumorima plućnog vrška, nakon moždanog udara, te pri uporabi nekih lijekova (tuberkulostatici, barbiturati, citostatici). KRBS je u do 25% slučajeva idiopatske naravi (3-5,10,11,15-18).

Frekvencija HLA-DQ1 antigena češća je u bolesnika s KRBS nego u kontrolnoj skupini, dok je HLA-DR13 antigen udružen s češćom multifokalnom ili generaliziranom distonijom u bolesnika s KRBS (19,20).

Patofiziologija KRBS

Patogeneza bolesti još sasvim nije jasna, postoje brojne teorije. Navest ćemo samo neke od mogućih hipotetskih mehanizama. U većini slučajeva, KRBS se razvija kada perzistirajući podražaj iz ozlijeđene regije u tijelu dovodi do periferne i centralne senzitivacije, dok u isto vrijeme primarni aferentni nociceptivni mehanizmi pokazuju abnormalno naglašene senzacije, koje uključuju spontanu bol i hiperalgeziju. Alodinija i hiperalgezija, prominentni simptomi svakog bolesnika s KRBS nastaju kada somatosenzorno procesuiranje unutar centralnog nervnog sustava (CNS-a) pogrešno interpretira normalne nebolne mehaničke podražaje, poput laganog dodira kože, kao bolne. Nadalje, koža u ozlijeđenoj regiji postaje više osjetljivija na sve po-

dražaje, pa tako i nebolne. Katkada se pojačana senzitivacija može proširiti izvan izvorno oštećene regije, te na taj način dodatno povećati područje aberantne percepcije boli (21).

Sličan obrazac oštećenja CNS procesuiranja dovodi do motornih poremećaja, poput slabosti ili tremora zahvaćene regije. Periferna i centralna senzitivacija koje su udružene s oštećenim procesuiranjem unutar CNS-a povezani su sa predloženim poremećajima unutar simpatičkog nervnog sustava koji dovodi do simpatičke hiperaktivnosti koja se odnosi na zahvaćenu izvornu regiju. Neke studije sugeriraju da pojačani upalni odgovor u kombinaciji s poremećenim cijeljenjem dodatno doprinosi refraktornoj naravi KRBS (5,22,23).

Periferna i centralna senzitivacija

Mehanički, termalni i kemijski podražaji aktiviraju periferne nociceptore koji prenose bolne poruke putem slabo mijeliniziranih A-delta vlakana i nemijeliniziranih C vlakana do Rexedovih I, II i V zona u području leđne moždine. Taj proces potom dovodi do oslobađanja ekscitatornih aminokiselina, poput glutamina i aspargina, koji potom djeluju preko N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora, uzrokujući oslobađanje supstance P. Supstanca

P potom snižava prag za sinaptičku ekscitabilnost u normalno "mirnim" interspinalnim sinapsama drugoga reda. Periferna senzitivacija se događa kada perzistentni ili ponavljani štetni podražaj polimodalnih C vlakana s visokim pragom podražaja rezultira u pojačanoj senzitivnosti, smanjenju praga podražaja i prolongiranoj i pojačanoj aktivaciji stanica u stražnjim rogovima, posebice onih s glutamatnim receptorima. Vezano uz supstancu P, algo-

gene supstance koje su tipično uključene u oštećenje tkiva i koje su sposobne inducirati centripetalnu transdukciju uključuju kalij, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandine i leukotriene. Sami neuropeptidi poput supstance P i kalcitonin gen vezanog peptida (eng. *calcitonin gene-related peptide* - CGRP) također putuju prema krajevima nociceptivnih aferentnih vlakana gdje mogu potaknuti orto- i retrogradnu akciju uključujući, a istovremeno ne ograničavajući, neurogenu inflamaciju, koja može inicirati dodatne algogene mehanizme (24,25). Kronična CNS senzitivizacija se održava putem aferentnog procesuiranja od strane nociceptor-specifičnih neurona

Promijenjena aktivnost simpatikusa

Desteljećima se mislilo da je KRBS uzrokovan pojačanom aktivnošću simpatikusa, stoga je jedno vrijeme često korišten naziv refleksna simpatička distrofija, kako bi se opisali simptomi koje danas prepoznajemo kao KRBS. Mislilo se da je i bol u KRBS vezana uz hiperaktivnost simpatikusa. Zagovornici takvih mišljenja klinički su podupirali takve teze zbog prisutnosti abnormalnih obrazaca u temperaturi kože, promjenama boje kože i promjenama znojenja u zahvaćenim ekstremitetima. Kod nekih bolesnika kiruška ili kemijska simpatektomija dovodila je do umanjavanja boli. Međutim, u normalnim okolnostima, ne postoji interakcija između simpatičkih i periferalnih aferentnih nociceptivnih neurona (5,11,29,30). Nadalje, brojne diskrepance smanjuju mogućnost simpatičkog nervnog sustava u nastanku KRBS. Neke od diskrepanci su: razina katekolamina u krvi niža je u aficiranom ekstremitetu u bolesnika s KRBS (31,32), većina bolesnika s KRBS ne postiže značajno ili dugotrajno smanjenje boli nakon simpatičkih blokada (33), temperatura kože ne korelira a aktivnošću simpatičkih vazokonstriktornih neurona (34). U pokušaju objašnjavanja ovih neslaganja, postoji hipoteza kako je patofiziologija promijenjene aktivnosti simpatikusa vezana uz pojavu abnormalnih spojeva između simpatičkih aferentnih i nociceptivnih aferentnih vlakana (35). Dva su moguća razloga za pojavu ovakvih patoloških spojeva: interakcija između simpatičkih eferentnih i intaktnih ili regenerirajućih perifernih nociceptivnih C neurona, ili između simpatičkih vazokonstriktornih neurona i aferentnih stanica u području dorzalnih korjenskih ganglija (36). Spajanje je potaknuto norepinefrinom, koji se oslobađa iz novonastalih simpatičkih završetaka i adrenoreceptora na aferentnim nociceptivnim neuronima. Tome u prilog govore i pronađene povišene razine mRNA za alfa-2 adrenoreceptore u neuronima u području dorzalnih korjenskih ganglija nakon ozljede (37). Povećani broj ciljanih i hipersenzitivnih adrenoreceptora na oštećenim nociceptivnim aferentnim neuronima, također može objasniti kako reducirana simpatička aktivnost u bolesnika s KRBS može dovesti do pojave bolnosti (2,30).

drugoga reda i široko-dinamičkih (eng. *wide-dynamic-range* - WDR) neurona u spinalnoj moždini. WDR neuroni više doprinose senzitivnosti nego nociceptor-specifični neuroni.

Hiperalgija i alodinija se inicijalno razvijaju na mjestu ozljede. Međutim, nakon CNS senzitivizacije putem WDR neuronalne aktivnosti, područje boli širi se izvan inicijalnog patološkog područja. Opisane periferni promjene na poslijetku uzrokuju takvo okruženje unutar izvorne ozljede, gdje primarna aferentna vlakna, primarno nociceptivna pokazuju pojačanu senzitivnost na cirkulirajući ili eksperimentalno ubačeni potkožni norepinefrin (5,11,23-28).

Klinički dokazi ukazuju da rani autonomni simptomi KRBS upućuju na disfunkciju CNS-a (38). Wasner i suradnici misle da je pojava topline u zahvaćenom ud u ranijim stadijima KRBS-a uzrokovana funkcionalnom inhibicijom centralne kožne vazokonstriktivne aktivnosti, što dovodi do vazodilatacije u koži. Tijekom vremena, ovakva inhibicija može dovesti do adrenergičke hipersenzitivnosti zbog periferalne denervacije i/ili simpatičke denervacije (39).

Što to znači u kliničkom pogledu? U bolesnika s KRBS tip I, rana inhibicija centralne vazokonstriktivne aktivnosti dovest će do vazodilatacije denervirane regije uzrokujući osjećaj topline u toj regiji. U kasnijim stadijima, senzitivnost na cirkulirajuće katekolamine zbog hiperreakcije vezane uz kožne adrenoreceptore uzrokovat će vazokonstrikciju i osjećaj hladnoće. Tome u prilog govore i studije koje su uključile direktnu ozljedu živca (KRBS tip I). U početku, pojavljuje se vazodilatacija u oštećenom području koja dovodi do osjećaja topline u zahvaćenom dijelu, potom dolazi do promjena u kroničnoj fazi koje su obilježene osjećajem hladnoće i slabije cirkulacije (5,11,33,35-38).

Analizirajući novije studije koje su se bavile tom tematikom, bolesnici s neuropatskom boli i gotovo istom kliničkom slikom mogu se podijeliti u 2 skupine vezano uz pozitivne ili negativne učinke selektivnih simpatičkih blokada, selektivnu aktivaciju simpatičke aktivnosti i prema antagonizmu alfa-adrenergičkih receptora (40). Bol koja se ublažava primjenom simpatikolitičkih procedura najvjerojatnije je bol vezana uz promijenjenu aktivnost simpatikusa. U takvom slučaju simpatički uzrokovana bol definirana je kao simptom ili mehanizam u podlozi u podskupini bolesnika s neuropatskim bolovima. Dakle, radi se o simptomu ili mogućem mehanizmu nastanka, a ne o bolesti per se. S druge strane takav tip boli nije preduvjet za postavljanje dijagnoze KRBS, kako se ranije mislilo. Nadalje, pozitivan učinak simpatičke blokade nije ključan za postavljanje dijagnoze KRBS, kako se ranije također mislilo (41).

Senzorna ili motorna disfunkcija

U oba tipa KRBS, periferna i centralna senzitivizacija objašnjava patofiziologiju spontane boli i hiperalgezije (42). Klinički nalazi pak konzistentno pokazuju različite senzorne poremećaje koji se šire izvan oštećene regije i spontanu bol koja često zahvaća cijele kvadrante ili hemisenzorne regije. Pojava ovakvih abnormalnih obrazaca nastaje zbog promijenjenog centralnog aferentnog procesuiranja i jasno se oslikava na funkcionalnim slikovnim studijama (43,44). Dosada poznati podaci ukazuju da je prisutnost sličnih mehanizama koji uključuju

abnormalnosti CNS motoričkog procesuiranja (prije nego bol, edem, neuporaba ili trofičke promjene ili pak oštećenje živca) odgovorno za poremećaje mišićne snage u zahvaćenim distalnim dijelovima ekstremiteta. Kinematičke analize ukazuju da je motorni deficit nastao vjerojatno zbog oštećene integracije vizualnog i senzornog aferentnog "inputa" u području parijetalnog korteksa (45). Također pojava tremora vezana je uz CNS zbivanja i događa se u gotovo 50% bolesnika s dijagnozom KRBS (46).

Aberantno cijeljenje i pojačana upalna aktivnost

Nakon svake ozljede tkiva, tijelo je programirano tako da promovira cijeljenje, s ciljem postizanja ponovnog potpunog funkcioniranja dijela tijela kao prije ozljede. Neki autori smatraju da KRBS nastaje zbog aberantnog cijeljenja koje uključuje pojačani i perzistentni upalni odgovor. Na mjestu ozljede, nociceptori na perifernim C vlaknima prenose bolne informacije koje uzrokuju orto- i retrogradno oslobađanje supstance P i CGRP u oštećenom tkivu što dovodi do vazodilatacije, ekstrasvazacije pronociceptivnih medijato-

ra, reaktivacije i daljnje senzitivizacije C aferentnih vlakana, i povišenog komorbiditeta u oštećenom tkivu (11,23). Ovi neuropeptidi odgovorni su za fizičke znake upale poput crvenila, topline ili otekline, vrlo često su prisutni u ranim fazama KRBS. Paralelno se oslobađaju i algogene supstance s daljnjim porastom nocicepcije te potiču proces periferne senzitivizacije koji je ranije već opisan. Osjetljivost kože i bolnost na dodir šire se u okolne regije, što se vezuje uz sekundarnu hiperalgeziju zbog CNS promjena.

Zaštitna neuporaba

Smanjena uporaba nakon ozljede smatra se normalnom reakcijom na ozljedu zbog pokušaja optimizacije cijeljenja i prevencije ponovne ozljede. Misli se da pretjerana poštuda ili zaštita ekstremiteta poput longete ili raznih ortoza, povećava smanjeno korištenje zahvaćenog uda, te stvara strah od

njegove uporabe što može dovesti i do pravog neurološkog poremećaja (3). Ovakav scenarij viđen je u nekih bolesnika s KRBS (46) i može biti odgovoran za pojavu otekline uda (zbog edema), osjećaja hladnoće (smanjeni protok krvi) i trofičkih promjena (smanjeni protok krvi) (5,11).

Klinička slika KRBS

Postoje tri klinička stadija bolesti: akutni ili eksudativni, distrofični i konačno atrofični stadij.

Akutni ili eksudativni stadij počinje 7-10 dana nakon traume, traje 1-3 mjeseca. Bol je u ovom stadiju progresivna, poput žarenja i pečenja. Pojavljuje se otekline, crvenilo, hipertrihoza i hiperhidroza uz pojačani rast noktiju kao odraz vazomotornih promjena. Prisutna je hipersenzitivnost kože te ograničena pokretljivost u zglobovima uzrokovana primarno bolnošću.

Drugi ili distrofički stadij započinje nakon 2-4 tjedna i traje 3-6 mjeseci. Obilježen je jakim bolovima osobito pri pokušaju izvođenja pokreta. Otekline je trajno pri-

sutna, crvenilo kože postupno se smanjuje uz pojavu cijanoze i bljedila. Postupno dolazi do suhoće kože dlana i stopala, kasnije i do atrofije kože i potkožnog tkiva, osobito na vrpškovima prstiju. Zahvaćeni dio je disfunkcionalan. Pri kraju stadija pojavljuje se cijanoza kože, fibroza mekotkivnih struktura, zadebljanje zglobne čahure uz stalno prisutne bolove.

Treći ili atrofički stadij traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Postupno se gubi otekline, pojavljuje se sjajna, blijeda i atrofična koža uz pojavu hladnoće u ekstremitetu što sve dovodi do trajnih promjena u vidu kontraktura i deformacija zglobova.

Dijagnoza

Temelji prvenstveno na kliničkoj slici, prepoznavanju prethodne traume ili nekog drugog medicinskog zbivanja. Na radiogramima se pojavljuje osteoporoza koja je tipično "mr-ljastoga" izgleda poznata i kao Sudeckova atrofija, makar

nije tipična samo za ovu bolest, jer se pojavljuje i u drugim stanjima u kojima je prisutna dulja imobilizacija ili nekorištenje zgloba (47). Atrofija kasnije može biti i difuzna. Scintigrafija je važna pretraga koja potvrđuje dijagnozu KRBS.

Tipično se u nalazu troetape scintigrafije nalazi nakupljanje u sve 3 faze s tipičnim periartikularnim nakupljanje radioizotopa u trećoj fazi u zahvaćenom dijelu ekstremiteta (48-50). Korisna je i primjena termografije koja može otkriti i manje razlike u temperaturi zahvaćenog i zdravoga uda (51). Nedostatak joj je nespecifičnost pretrage.

Liječenje

Važno je što ranije započeti s liječenjem. Važna je i prevencija bolesti poput smanjenja boli nakon kirurških zahvata i ozljeda, adekvatna imobilizacija, antiedematozne mjere poput elevacije uda i što ranije aktivnosti zahvaćenog dijela. Rana mobilizacija i vertikalizacija bolesnika umanjuju mogućnost nastanka KRBS-a.

Liječenje u prva dva stadija je uspješno u 80% slučajeva i ne ostavlja nikakvih funkcijskih posljedica. Promjene u trećem stadiju su ireverzibilne i dovode do kontraktura, deformacija i invalidnosti bolesnika.

Najčešći lijekovi koji se koriste za liječenje kompleksnog regionalnog bolnog sindroma su analgetici, antiepileptici/neuromodulatori, kalcitonin, bifosfonati, glukokortikoidi te antidepresivi (52). Treba ipak reći da su dokazi o učinkovitosti farmakološkog liječenja još uvijek nedostatan konzistentni. Dosada provedena 4 pregleda literature fokusirana na liječenje KRBS su pokazala vrlo malo uvjerljivih podataka o učinkovitosti takvoga liječenja i preostalih vidova liječenja koji se aktualno koriste u liječenju KRBS.

Glukokortikoidi

Pulsne doze glukokortikoida (60-80 mg dnevno kroz 2 tjedna) pokazale su se korisnim za KRBS u malim, nekontroliranim studijama (53). Dva mala, jednostruko slijepa ispitivanja u 10 i 17 bolesnika s ranim stadijom KRBS (2-3 mjeseca nakon ozljede) pokazala su kliničko poboljšanje nakon 4-12 tjedana glukokortikoidne terapije (54,55). Nije bilo dugoročnih podataka u navedenim studijama.

Kliničko iskustvo nam govori da uporaba glukokortikoida u bolesnika s KRBS koji imaju simptome dulje od 6 mjeseci ima vrlo malu učinkovitost. Također, veliki broj bolesnika liječenih na taj način ukazuje na povratak boli i drugih simptoma nakon prekida takvoga liječenja. Unatoč tome, neki stručnjaci preporučuju uporabu glukokortikoida, posebice u ranim stadijima bolesti, pulsno na gore navedeni način ili oralno u dozama od početnih 10-40 mg uz postupnu redukciju doze. Jedna studija pokazala je da je oralno uzeti prednizon 10 mg dnevno bio učinkovit u poboljšanju cjelokupnog statusa (do 75%) akutnog KRBS trajanja manjeg od 13 tjedana (54). Nema podataka o učinkovitosti drugih imunomodulacijskih terapija u liječenju KRBS (47).

Kalcij-regulirajući lijekovi

Također se koristi i kalcitonin u dozi od 200 IJ nazalno ili intramuskularno kroz 4-6 tjedana. Pri tome je koristan nje-

Diferencijalna dijagnoza KRBS: kronična arterijska insuficijencija, tromboembolije, Raynaudov fenomen, upalni i infekcijski artritis, osteomijelitis, celulitis, metaboličke artropatije poput gihta i hondrokalciinoze, osteoartritis, polineuropatija, tbc kostiju i zglobova, koštani i metastatski tumori, frakture, osteonekroza.

gov centralno analgetski učinak te učinak na smanjenje resorpcije kosti (56). Intravenozni klodronat (300 mg dnevno) ili alendronat (ili 7,5 mg/dnevno i.v. ili 40 mg dnevno oralno) pokazali su značajno smanjenje boli, otekline i poboljšanje pokreta u bolesnika s akutnim KRBS (57,58). Mehanizam djelovanja bisfosfonata nije poznat.

Opijati

Opijati su vrlo učinkoviti u liječenju postoperativnih, upalnih i malignih bolova te različitih drugih bolnih stanja. Međutim, njihova primjena u KRBS dosada nije bila sistematski proučavana, pogotovo njihovi dugoročni učinci. Unatoč tome, makar bez solidne znanstvene podloge, većina stručnjaka se slaže da se opijati mogu dati u liječenju KRBS kao dio sveukupnog liječenja (47). Opijati se propisuju istog trenutka, kada drugi lijekovi ne dovode do dovoljne analgezije (47).

Analgetici

Bol se umanjuje primjenom čistih analgetika (vrlo rijetko u KRBS), potom nesteroidnih antireumatika (NSAR) samih ili u kombinaciji sa slabim opijatima u početku poput tramadola i kodeina.

NSAR dosada nisu bili sistematski istraživani u liječenju KRBS; međutim vrlo često s daju u liječenje blaže do umjerene boli kao dio ukupnog farmakološkog liječenja KRBS (47).

Triciklički antidepresivi (TCA) i

selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)

Triciklički antidepresivi su primjenjivani i postoje brojne studije o njihovim pozitivnim učincima u dijabetičkoj polineuropatiji i postherpetičnoj neuralgiji, ali ne i u KRBS.

Inhibitori preuzimanja serotonina i norepinefrina, poput amitriptilina i više selektivni inhibitori preuzimanja norepinefrina poput dezipramina, pokazali su učinkovitost u oba gore spomenuta modela neuropatske boli. Amitriptilin se pokazao aktivnim u liječenju centralne boli i bolne posttraumatske neuropatije. Uobičajeno, analgetske doze su niže od antidepresivnih doza (npr. 75-100 mg dnevno amitriptilina u početku kroz dva tjedna do postizanja smanjenja boli uz postupno titriranje doze kroz 4-6 tjedana). Učinak SSRI u smislu značajnog smanjenja neuropatske boli dosada nije evidentiran, niti je bilo takvih studija u KRBS (47).

Blokatori natrijskih kanala

Intravenska primjena infuzija lidokaina pokazala se u nekim nekontroliranim studijama učinkovita u smanjenju

spontane i evocirane boli u oba tipa KRBS. Meksiletin nije učinkovit u liječenju centralne boli i čini se da ima slabe rezultate u smanjenju boli u dijabetičkoj polineuropatiji (59,60). Uporaba meksiletina u oralnom obliku dosada nije bila proučavana, ali klinički podaci sugeriraju da mogu biti učinkoviti u nekih bolesnika s KRBS. Kontraindikacije uključuju nuspojave koje su uglavnom vezane uz smetnje srčane kondukcije, smanjenje funkcije lijevoga ventrikla i pojavu koronarne srčane bolesti (30). Topički 5% lidokainski flasteri pokazali su se učinkoviti u smanjenju boli u području aplikacije flastera u nekoliko bolesnika s KRBS u jednoj nekontroliranoj studiji (61).

Agonisti gama-aminobutirične kiseline (GABA)

Intratekalno primijenjen baklofen pokazao se učinkovitim u liječenju distonije i KRBS (62). Osim navedenoga istraživanja u literaturi nema podataka o korištenju drugih GABA agonista u liječenju KRBS. Nema dokaza koji bi podržali primjenu baklofena, valproične kiseline, vigabatrina ili benzodiazepina u smislu analgetskog učinka za KRBS ili druga neuropatska bolna stanja (47).

Antiepileptici

Pregabalin je antiepileptik koji se također često koristi u slučajevima neuropatske boli koja je posljedica oštećenja živaca uzrokovanih dijabetesom ili u slučajevima postherpetične neuralgije. Rizici koji mogu pratiti korištenje ovog lijeka su vrtoglavice, pospanost, problemi s vidom, dobivanje na tjelesnoj težini, slabost, pospanost, narušena koncentracija, znojenje i suhoća usta (47).

Gabapentin je antiepileptik koji se upotrebljava za liječenje epilepsije kod djece te dijabetičke neuropatije i postherpetične neuralgije u odraslih (63). Osim toga, nekoliko istraživanja pokazalo je obećavajuće rezultate u liječenju neuropatske boli u KRBS. Posebno je uspješan u olakšavanju alodinije i hiperalgezije (64,65). Mehanizam njegova djelovanja nije u potpunosti razjašnjen te ima nuspojave u vidu somnolencije, vrtoglavice i umora.

Blokatori kalcijских kanala

Nekoliko malih, nekontroliranih studija pokazalo je poboljšanje u bolesnika s KRBS pri uporabi nifedipina, međutim ne postoje dobro dizajnirane, kontrolirane studije, koje bi potvrdile te rezultate (5).

Beta blokatori

Kliničko iskustvo vrlo je oskudno; međutim u nekim slučajevima opisuje se poboljšanje. Placebo-kontrolirani pokus nije pokazao statistički značajnu učinkovitost za beta-blokator propranolol (66).

Oralni simpatikolitični agensi

Poput simpatetičkih blokada oralni simpatikolitični agensi bi teoretski trebali omogućiti smanjenje boli u bolesnika s KRBS i drugim oblicima neuropatske boli. Međutim, ne postoje randomizirane, prospektivne, kontrolirane studije koje bi ispitale učinkovitost ovih lijekova (5), iako postoje podaci iz literature (prikazi slučaje-

va ili nekoliko slučajeva) koji pokazuju pozitivne učinke prazosina (67), fenoksibenzamina (68) i terazosina (69). Klinička uporaba ovih lijekova je vrlo često otežana zbog značajnih nuspojava koje uključuju i pojavu ortostatske hipotenzije i depresije (5).

Klonidin

Mala, nekontrolirana studija primjene topičkog (transdermalnog) klonidina u bolesnika sa simpatičkom boli u bolesnika s KRBS dovela je do smanjenja alodinije, ali samo u području kože ispod primijenjenog flastera (70). Postoje i pokušaji primjene klonidina sistemskim putem, sa sporadično dobrim rezultatima, bez pojave štetnih učinaka (71,72). Nema dobro kontroliranih, long-term i/ili prospektivnih studija koje su ispitivale učinak sistemski primijenjenog klonidina. Nova formulacija topičkog klonidina s minimalnom sistemskom aktivnošću ispitivana je u otvorenoj, nekontroliranoj pilot studiji uz povoljan učinak na alodiniju i smanjenje hiperalgezije u bolesnika s KRBS (73).

Intervencijske procedure

Terapijske tehnike koje uključuju blokadu simpatičke aktivnosti uključuju: injekcije lokalnih anestetika oko simpatičkih paravertebralnih ganglija koji se projiciraju u zahvaćenu regiju tijela (simpatički ganglion blokovi) te regionalnu i.v. primjenu gvanetidina, bretilija ili rezerpina (svi dovode do deplecije norepinefrina u postganglijskim aksonima) putem izolirane blokade ekstremiteta s tourniquet-technikom (intravenozna regionalna simpatikoliza).

U literaturi postoje brojne nekontrolirane studije koje su ispitivale učinak simpatičkih intervencija na KRBS i otprilike 70% bolesnika navodi potpuno ili djelomično poboljšanje (74). Međutim, učinkovitost ovih procedura još uvijek je predmet značajnih kontroverzi (75). Zapravo, njihova specifičnost i long-term rezultati, kao i same tehnike, nisu još bili adekvatno evaluirani.

Rezultati jedne kontrolirane studije u bolesnika s tipom I KRBS pokazali su da blokade simpatičkih ganglija primjenom lokalnog anestetika imaju promptni, ali isti učinak na bol kao injekcija fiziološke tekućine (76). Međutim, nakon 24 sata, bolesnici u skupini koja je primala lokalni anestetik navodili su značajno poboljšanje u odnosu na kontrolnu skupinu, ukazujući na odgođeni početak djelovanja. Za primjenu lokalnih anestetika meta-analize su pokazale da nije moguće izvući nikakve konkretne zaključke u smislu dugotrajne učinkovitosti procedura, uglavnom zbog malih uzoraka bolesnika i nedostatka dugoročnog praćenja.

Gotovo slični rezultati su dobiveni za primjenu selektivnih blokova simpatičkih ganglija. Za tu tehniku, u literaturi nema uopće placebo-kontroliranih studija (77).

Intravenozni regionalni simpatički blokovi

Koristi se nekoliko lijekova s različitim uspjehom.

Gvanetidin, osim deplecije norepinefrina, posjeduje serotonergična i antikolinergička svojstva (78). Pregledom

literature, u 7 kontroliranih pokusa došlo se do zaključka da i.v. regionalni blokovi s gvanetidinom dovode do tek manjeg smanjenja boli u usporedbi s placebo ili s neliječenim bolersnicima (79-86). Jedna studija je pokazala da serija blokova s gvanetidinom ne dovodi do nikakvog većeg poboljšanja nego primjena samo jedne blokade (85).

Mehanizam djelovanja bretilija, koji se također koristi za iv. regionalne blokove sličan je onom gvanetidina. Jednostruka kontrolirana studija bez placebo uspoređivala je bretilij i lidokain u 12 bolesnika s neuropatskom boli (87). Pokazalo se da bretilij dovodi do značajno duljeg smanjenja boli u odnosu na lidokain (87).

Koriste se i drugi različiti lijekovi za regionalne blokade uglavnom s nikakvim ili blagim pozitivnim učincima. Spomenut ću droperidol (alfa-adrenergički antagonist) - jedna studija bez učinka na bol (88), ketanserin (serotonin tip 2 - antagonist) - jedna studija na 9 bolesnika s pozitivnim učincima na bol (89), rezerpin - 2 kontrolirane studije bez ikakvog učinka na bol (80,81) i atropin - također bez učinka na bol (82).

Ostaje nerazjašnjeno pitanje mehanizma djelovanja ovih lijekova. Korisni učinci ovakvih regionalnih blokova mogu biti vezani uz samu tehniku primjene (tourniquet ishemički blok) prije nego uz sami lijek (90). Pozitivni učinci na bol dokazani su samo primjenom tourniquet tehnike, bez primjene ikakvog lijeka.

Intravenozna primjena fentolamina

Misli se da se primarni mehanizam djelovanja fentolamina događa preko alfa-1 adrenergičkog antagonizma, iako lijek posjeduje i serotonergična, histaminergična i kolinergična svojstva skupa s lokalnim anestetičkim svojstvima (91). Kontrolirani klinički pokusi pokazuju miješane rezultate i slabu metodologiju studija (40,92). Jedna studija pokazala je da infuzije fentolamina mogu biti manje senzitivne, ali više specifične za dijagnozu simpatički uvjetovane boli u odnosu na blokade ganglion stellatuma. Jedna nekontrolirana studija bolesnika s KRBS pokazala je da dolazi do smanjenja boli već nakon prve infuzije fentolamina i da to poboljšanje može trajati danima ili tjednima, dok drugi bolesnici u istoj studiji ne primjećuju poboljšanje niti nekoliko dana nakon infuzije fentolamina (93).

Prednost primjene fentolamina u odnosu na blokade simpatikusa: radi se o neinvazivnoj tehnici, nije ovisna o izvođaču, i može imati sistemske učinke tako da je moguće liječiti više regija u tijelu primjenom jedne infuzije.

Infuzije ketamina

Ketamin je anestetik koji se koristi za opću anesteziju u medicini i veterini. Utječe na sva osjetila, a posebno na vid, ravnotežu i pojam o vremenu. Posljedice njegova korištenja su mučnina, opuštanje mišića te analgezija (94,95).

Ketamin se koristi i kao radikalno liječenje u kompleksnom regionalnom bolnom sindromu. Hipoteza je da ketamin utječe na receptore (NMDA receptore) i na taj

način umanjuje učinke senzitivacije (mehanizam djelovanja preko NMDA receptora opisan je detaljno u patofiziologiji bolesti).

Postoje dvije tehnike liječenja ketaminom: budna tehnika te medicinski inducirana ketaminska koma.

Budna tehnika

Ova tehnika podrazumijeva primanje niskih doza ketamina, 25-90 mg dnevno, kroz pet do deset dana. Prema Domsy i Scaringe, evaluacijom boli nakon desetodnevno primanja 40-80 mg ketamina intravenozno po četiri sata dnevno, dobiveni su vrlo dobri rezultati. Ovakav način liječenja rezultirao je značajnom redukcijom boli, povećanom mobilnošću i tendencijom smanjivanja autonomne disregulacije (96).

U Mackay Base Hospital u Queenslandu u Australiji, provedeno je istraživanje na 33 bolesnika oboljela od kompleksnog regionalnog bolnog sindroma koji su liječeni intravenoznom infuzijom ketamina. Dobiveni su sljedeći rezultati: 12 od 33 bolesnika dobili su drugi ciklus terapije, a 2 od 33 i treći ciklus. Kod 25 osoba (76%) došlo je do potpunog olakšanja boli, a kod njih 6 (18%) do djelomičnog olakšanja boli, a samo dva bolesnika nisu osjetila nikakvo olakšanje nakon ove terapije.

Stupanj olakšanja boli dobiven ponovljenom terapijom na onih 12 bolesnika se pokazao još višim jer je svih 12 bilo potpuno oslobođeno boli. Trajanje razdoblja bez boli nakon primljene terapije je također impresivno. Nakon prve terapije, 54% od 33 bolesnika nije osjećalo bol iduća tri mjeseca i duže, a 31% kroz 6 mjeseci i dulje. Nakon druge terapije, 58% od 12 bolesnika nije imalo problema s bolovima duže od jedne godine, dok je čak 33% funkcioniralo bez bolova više od tri godine.

Najčešće nuspojava ove terapije su halucinacije koje su se javile kod šest bolesnika. Nešto manje često javljale su se glavobolja, vrtoglavica i mučnina. Nisu zabilježene nikakve dugoročne posljedice ovog tretmana (96).

Medicinski inducirana ketaminska koma

Druga tehnika liječenja, još uvijek eksperimentalna, je izlaganje bolesnika medicinski induciranoj komi za vrijeme koje dobiva veoma visoke doze ketamina. One se kreću od 600-900 mg dnevno (97).

Ovo je najradikalnija vrsta liječenja, zbog čega se provodi samo u najozbiljnijim slučajevima kompleksnog regionalnog bolnog sindroma. Liječenje se provodi u strogo kontroliranim uvjetima jedinice intenzivne njege. Bolesnik je u medicinski induciranoj komi pet do sedam dana tijekom kojih prima visoke doze ketamina. Obično se počinje s startnom dozom od 20 mg/h, te se doza postupno podiže po 5 mg do maksimalno 40 mg/h. Paralelno se obično daje i klonidin 0,1-0,2 mg dnevno i lorazepam 1-2 mg u slučaju disforije ili halucinacija. Učinak ovog liječenja je "smirivanje" abnormalne aktivnosti živčanog sustava. Nakon postupnog buđenja bolesnici (ali ne svi) više ne osjećaju bol ili je njezin intenzitet značajno slabiji.

Djelovanje ove vrste liječenja često se uspoređuje s resetiranjem kompjutera jer se abnormalna aktivnost živčanog sustava prisutna prije kome, nakon nje normalizira.

Nakon kratkog oporavka u jedinici intenzivne njege gdje se bolesnik ponovno privikava na samostalno disanje i gutanje nakon mehaničke ventilacije za vrijeme kome, slijedi dvotjedni boravak na odjelu gdje se prate rezultati liječenja i rehabilitira bolesnika kako bi mogao samostalno funkcionirati. To se prvenstveno odnosi na osposobljavanje bolesnika za ustajanje iz kreveta, odnosno aktiviranje atrofiranih mišića, što se javlja kao posljedica sedmodnevne neaktivnosti. Nakon toga bolesnik se pušta kući, ali se i dalje provodi fizikalna terapija kako bi osigurali trajni oporavak (97,98). Naravno, ovaj oblik liječenja nije posve bezopasan, i primjenjuje se u najtežim slučajevima bolesti. Osobito je popularan u Njemačkoj.

Intravenozni imunoglobulin

Rezultati jedne manje studije sugeriraju da i.v. primijenjen imunoglobulin (IVIG) može dovesti do poboljšanja simptoma u bolesnika s KRBS. Trinaest bolesnika s dijagnozom KRBS trajanja od 6-30 mjeseci i jačinom boli od najmanje 5 na numeričkoj 11-točkastoj skali kroz 7 dana zaredom uključeni su u studiju. Jedan bolesnik isključen je iz studije zbog trudnoće. Od preostalih 12 bolesnika, 6 bolesnika primilo je infuziju IVIG od 0,5 grama, dok je pola bolesnika primilo fiziološku tekućinu. Šest dana nakon infuzije, 5 bolesnika u skupini IVIG navelo je smanjenje boli od barem 2 točke na numeričkoj skali, a 3 od 5 navelo je 50% sniženje jačine boli (99). Nedostaci studije: mali uzorak i skupoća lijeka. Pozitivni učinci navedenoga liječenja ukazuju na moguću važnost imunog sustava u nastanku mehanizma kronične boli (lučenje citokina i drugih proinflamatornih supstanci na mjestu ozljede) (100).

Epiduralni klonidin

Jedno dvostruko slijepo kontrolirano ispitivanje pokazalo je statistički značajno smanjenje boli putem primjene epiduralnih injekcija klonidina u bolesnika s simpatički uzrokovanom boli u KRBS. Međutim, studija je pokazala i značajne nuspojave pri primjeni takvoga načina liječenja (101).

Kiruška simpatektomija

Postoji malo dokaza o učinkovitosti ovakvog načina liječenja. Nekoliko studija je pokazalo određene, pa čak i

nešto dugoročnije pozitivne učinke kirurške simpatektomije u liječenju oba tipa KRBS-a (102,103,104). Najvažniji činitelj u postizanju dobrog odgovora bolesnika jest primjena liječenja unutar 12 mjeseci od inicijalnog događaja.

Stimulacija leđne moždine / neuromodulacija

Neurostimulacija je tip neuromodulacije. To je vrsta liječenja u kojoj se elektroimpulsi ili lijekovi primjenjuju direktno na živce u svrhu mijenjanja njihove aktivnosti. Neuromodulacija se može provesti na dva načina. Neurostimulacijom kojom se dovode elektroimpulsi direktno do mozga, leđne moždine ili živaca te ugradnjom pumpe koja postupno otpušta lijek koji mijenja aktivnost živaca.

Najčešće se primjenjuje epiduralna stimulacija leđne moždine. U epiduralno područje uvodi se tanki kabel čije elektrode na krajevima šalju električne impulse koji stimuliraju živce tako da blokiraju bolne signale. Kabel je povezan sa vanjskim stimulatorom pomoću kojeg se prilagođava jačina stimulacije i bira između različitih postavljenih programa. Većina autora i rezultati provedenih studija ukazuje na odlične ili barem dobre kratkoročne učinke na bol, osobito u slučaju KRBS na gornjim ekstremitetima, dok nakon 6 mjeseci praćenja nije bilo značajne razlike između aktivnih i kontrolnih skupina bolesnika (105,106). S druge strane jedan pregledni članak pokazuje da je čak 72% bolesnika ocijenilo neurostimulaciju kao odličnu ili barem dobru kroz različite periode od 8-40 mjeseci (106).

Vrlo važno mjesto u liječenju imaju i metode fizikalne terapije koje uključuju: cirkulatorne vježbe, aktivno potpomognute vježbe opsega pokreta, te vježbe jačanja izometričkog ili izotoničkog tipa (107,108). Vrlo je važna što ranija mobilizacija i vertikalizacija bolesnika, osobito nakon ozljeda i operacijskih zahvata.

Za smanjenje otekline primjenjuje se krioterapija, hladne kupke, ručna masaža te limfna drenaža. Pozitivne učinke pokazala je i primjena TENS-a lokalno.

U zadnjem stadiju bolesti kada su promjene nepovratne primjenjuju se razne udlage s ciljem prevencije kontraktura u nepovoljnim položajima.

Važnu ulogu u liječenju imaju: edukacija bolesnika, radna terapija i eventualno psihološko savjetovanje.

Zaključak

Kompleksni regionalni bolni sindrom je, kao što mu i samo ime govori, složena i teška bolest. Javlja se kao neadekvatan odgovor središnjeg živčanog sustava na primarnu ozljedu, a zabrinjavajuća je činjenica da okidač za nju može biti prijelom kosti, kao i ugriz pauka ili ubod igle ili akutni infarkt miokarda, moždani udar ili katkada nije moguće pronaći pravi razlog početka bolesti. Osim trofičkih, vazomotornih, sudomotornih i senzornih

poremećaja, prominentan simptom s kojim se bolesnik mora suočiti je pojava neizdržive, goruće boli koja se pogoršava čak i na lagani dodir zahvaćenog dijela tijela. Ozbiljnost stanja u kojem se nalaze osobe oboljele od kompleksnog regionalnog bolnog sindroma, dokazuje i njihova spremnost izvirgavanju vrlo radikalnoj i raskantnoj metodi liječenja kao što je medicinski inducirana ketaminska koma.

Kako bi spriječili funkcionalnu onesposobljenost i trajni hendikep, potrebno je što ranije postaviti ispravnu dijagnozu. Nakon toga započinje liječenje, u kojem se multidisciplinarni pristup nameće kao najlogični-

ji izbor. U liječenju se kombiniraju različite vrste farmakološkog i kirurškog liječenja, a nezaobilazan dio liječenja čini i primjena fizikalne terapije u svim stadijima bolesti.

Literatura

1. Dürriegl T. *Reumatologija*. Svezak 72. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu - Medicinski fakultet. 1997:80-82.
2. Dommerholt J. Complex regional pain syndrome - 1: history, diagnostic criteria and etiology. *J Bodyw Mov Ther* 2004;8:167-177.
3. Fields HL. *Pain*. New York: McGraw-Hill. 1987.
4. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. Seattle: IASP Press. 1994.
5. Galer BS, Schwartz L, Allen RJ, Loeser JD, Butler SH, Chapman RC, Turk DC, eds. *Complex regional pain syndromes - Type I: reflex sympathetic dystrophy, and type II: causalgia, in: Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:388-411.
6. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(3):213-7.
7. Wheeler AH, Mendizabal JE. et al. *Complex regional pain syndromes*. <http://emedicine.medscape.com/article/1145318-overview>. Preuzeto 13.7.2013.
8. Harden RN, Bruhl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Medicine* 2007;6(4):326-31.
9. Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN. CRPS. In: *Current Diagnosis and Therapy. Progress in Pain Research and Management Series*. Seattle: IASP Press. 2005;vol 32.
10. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103(1-2):199-207.
11. Baron R, Binder A, Pappagallo M, eds. Complex regional pain syndromes. In: *The neurological basis of pain*. New York: McGraw-Hill. 2005:359-378.
12. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342(8878):1012-6.
13. Gellman H, Keenan MA, Stone L, Hardy SE, Waters RL, Stewart C. Reflex sympathetic dystrophy in brain-injured patients. *Pain* 1992;51(3):307-11.
14. Rosen PS, Graham W. The shoulder-hand syndrome: historical review with observations on seventy-three patients. *Can Med Assoc J* 1957;77(2):86-91.
15. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342(8878):1012-6.
16. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999;80(3):539-44.
17. Low P, Wilson PR, Sandroni P, et al. Clinical characteristics of patients with reflex sympathetic dystrophy (sympathetically maintained pain) in the United States. In: Janig W, Stanton-Hicks M, eds. *Progress in Pain Research and Management: Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*. Seattle: IASP Press. 1996:49-66.
18. Baron R, Blimberg H, Janig W. Clinical characteristics of patients with complex regional pain syndrome in Germany, with special emphasis on vasomotor function. In: Janig W, Stanton-Hicks M, eds. *Progress in Pain Research and Management: Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*. Seattle: IASP Press. 1996:25-48.
19. Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999; 53(6):1350-1.
20. Van Hilten JJ, Van De Beek WJ, Roep BO. Multifocal or generalized tonic dystonia complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol* 2000;48:113-116.
21. Jajić I, Jajić Z. *Algodistrofični sindrom*. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2003:17-20.
22. Baron R, Levine JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve* 1999;22(6):678-95.
23. Giordano J, Boswell MV. Neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. In: Manchikanti L, Singh V, eds. *Interventional techniques in chronic spinal pain*. Paducah, Kentucky: ASSIP publishing. 2007:17-32.
24. Kawakami, Chatenia K, Weinstein JN. Anatomy, biochemistry, and physiology of low back pain. In: White AH, Schofferman JA, eds. *Spine Care: diagnosis and conservative treatment*. St. Louis: Mosby Press. 1995:84-103.
25. Wheeler AH, Murrey DB. Spinal pain: pathogenesis, evolutionary mechanisms and management. In: Pappagallo M, ed. *The Neurologic Basis of Pain*. New York: McGraw-Hill. 2003:421-52.
26. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999;74(4):385-98.
27. Carlton SM, Zhou S, Coggeshall RE. Evidence for the interaction of glutamate and NK1 receptors in the periphery. *Brain Res* 1998;790(1-2):160-9.

28. Mendell LM, Wall PD. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature* 1965;206:97-9.
29. Janig W, Koltzenberg M, Bond MR, Charlton EJ, Wolf CJ, eds. Sympathetic reflex activity and neuro-factor transmission change after chronic nerve lesions in *Proceedings of the VIth world Congress on pain*. Amsterdam: Elsevier Science. 1991:365-371.
30. Baron R, Wasner G, Borgstedt R. et al. Effects of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia and vasodilation. *Neurology* 1999;52:923-932.
31. Drummond PD, Finch PM, Gibbins I. Innervation of hyperalgesic skin in patients with complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 1996;12(3):222-31.
32. Harden RN, Duc TA, Williams TR, Coley D, Cate JC, Gracely RH. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin J Pain* 1994;10(4):324-30.
33. Chelimsky TC, Low PA, Naessens JM, Wilson PR, Amadio PC, O'Brien PC. Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 1995;70(11):1029-40.
34. Jänig W. Experimental approach to reflex sympathetic dystrophy and related syndromes. *Pain* 1991;46(3):241-5.
35. Jänig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res* 1996;113:161-84.
36. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363(6429):543-6.
37. Shi TS, Winzer-Serhan U, Leslie F, Hokfelt T. Distribution and regulation of alpha(2)-adrenoceptors in rat dorsal root ganglia. *Pain* 2000;84(2-3):319-30.
38. Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res* 2002;12(3):150-64.
39. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001;124:587-99.
40. Raja AN, Treede RD, Davis KD. et al. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991;74:691-698.
41. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63(1):127-33.
42. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353(9168):1959-64.
43. Jouttonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98(3):315-23.
44. Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS, Yamamoto H, Yoshida S. Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 1999;354(9192):1790-1.
45. Schattschneider J, Wenzelburger R, Deuschl G. et al. Kinematic analysis of the upper extremity in CRPS. In: Harden RN, Baron R, Janig W, eds. *Progress in pain research and management: complex regional pain syndrome*. IASP Press: Seattle. 1999:119-128.
46. Deuschl, Blumberg S, Jensen M. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1999;48:1247-1252.
47. Stengel M, Binder A, Baron R. Update on the diagnosis and management of complex regional pain syndrome. *Adv Pain Manage* 2007;(3):96-104.
48. Todorovic-Tirnanic M, Obradovic V, Han R, Goldner B, Stankovic D, Sekulic D. Diagnostic approach to reflex sympathetic dystrophy after fracture: radiography or bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1995;22(10):1187-93.
49. Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera GF, Wortmann RL. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981;138(2):437-43.
50. Zyluk A. The usefulness of quantitative evaluation of three-phase scintigraphy in the diagnosis of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg (Br)* 1999;24:16-21.
51. Gulevich SJ, Conwell TD, Lane J, Lockwood B, Schwettmann RS, Rosenberg N. Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome, type I (formerly reflex sympathetic dystrophy). *Clin J Pain* Mar 1997;13(1):50-9.
52. Marko Pećina i sur. *Ortopedija*. 3. izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2004:123-127.
53. Kozin F, McCarty DJ, Sims J. et al. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: I. Clinical and histological studies: evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. *Jam J Med* 1976;60:321-331.
54. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982;148(8):653-5.
55. Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994; 36(5): 728-33.
56. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48(2):171-5.
57. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000;27(6):1477-83.
58. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreux G, Devogelaer JP. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004;0(11):3690-7.

59. Galer BS, Miller KV, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion differs based on clinical diagnosis and site of nervous system injury. *Neurology* 1993;43(6):1233-5.
60. Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(1):30-9.
61. Devers A, Galer BS. Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open label pilot study. *Clin J Pain* (in press). 2000.
62. van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343(9):625-30.
63. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(21):1837-42.
64. Mellick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(4):265-6.
65. Serpell MG. Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-66.
66. Scadding JW, Wall PD, Parry CB, Brooks DM. Clinical trial of propranolol in post-traumatic neuralgia. *Pain* 1982; 14(3):283-92.
67. Abram SE, Lightfoot RW. Treatment of long-standing causalgia with prazosin. *Reg Anesth* 1981;6:79-81.
68. Ghostine SY, Comair YG, Turner DM, et al. Phenoxybenzamine in the treatment of causalgia. Report of 40 cases. *J Neurosurg* 1984;60:1263-1268.
69. Stevens DS, Robins VF, Price HM. Treatment of sympathetically maintained pain with terazosin. *Reg Anesth* 1993;18(5): 318-21.
70. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991;47(3):309-17.
71. Ziegler D, Lynch SA, Muir J, et al. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992;48:403-8.
72. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain* 1995;60(3):267-74.
73. Devers A, Galer BS. Open-label trials of topical clonidine gel for the treatment of postherpetic neuralgia and complex regional pain syndrome. Presented at the American Pain Society. November 1998.
74. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18(4):216-33.
75. Schott GD. Interrupting the sympathetic outflow in causalgia and reflex sympathetic dystrophy. *BMJ* 1998;316(7134):792-3.
76. Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998;14(3):216-26.
77. Cepeda MS, Carr DB, Lau J. Local anesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD004598.
78. Furst CI. The biochemistry of guanethidine. *Adv Drug Res* 1967;4:133-161.
79. Bonelli S, Conoscente F, Movilia PG, Restelli L, Francucci B, Grossi E. Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial. *Pain* 1983;16(3):297-307.
80. Rocco AG, Kaul AF, Reisman RM, Gallo JP, Lief PA. A comparison of regional intravenous guanethidine and reserpine in reflex sympathetic dystrophy. A controlled, randomized, double-blind crossover study. *Clin J Pain* 1989;5(3):205-9.
81. Blanchard J, Ramamurthy S, Walsh N, Hoffman J, Schoenfeld L. Intravenous regional sympatholysis: a double-blind comparison of guanethidine, reserpine, and normal saline. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(6):357-61.
82. Field J, Atkins RM. Effect of guanethidine on the natural history of post-traumatic algodystrophy. *Ann Rheum Dis* 1993;52(6):467-9.
83. Geertzen JHB, deBruijn H, de Bruijn-Kofman AT, et al. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Rehabil* 1994;75:442-446.
84. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, et al. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systemic review and a randomized double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995;0:13-20.
85. Ramamurthy S, Hoffman J, Group GS. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1995;1:718-723.
86. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997;73(2):123-39.
87. Hord AH, Rooks MD, Stephens BO, Rogers HG, Fleming LL. Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1992; 4(6):18-21.
88. Kettler RE, Abram SE. Intravenous regional droperidol in the management of reflex sympathetic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Anesthesiology* 1988; 9(6):33-6.

89. Hanna HM, Peat SJ. Ketanserin in reflex sympathetic dystrophy. A double-blind, placebo controlled, cross-over trial. *Pain* 1989;38:145-150.
90. Glynn CJ, Stannard C, Collins PA, Casale R. The role of peripheral sudomotor blockade in the treatment of patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1993;53(1):39-42.
91. Ramirez JM, French AS. Phentolamine selectively affects the fast sodium component of sensory adaptation in an insect mechanoreceptor. *J Neurobiol* 1990;21(6):893-9.
92. Verdugo R, Ochoa JL. Sympathetically maintained pain. I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 1994;44:1003-1010.
93. Galer BS. Preliminary report: peak pain relief is delayed and duration of relief is extended following intravenous phentolamine infusion. *Reg Anesth* 1995;20:444-447.
94. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(1 Suppl):S21-5.
95. Admad M, Ackerman WE, Minur MA, Saleem M. NMDA Receptor Antagonists. Recent Advances in Chronic Pain. *The Pain Clinic* 2001;25-3.
96. Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D. et al. "Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome". *Pain Physician* 2005;8(2):175-9.
97. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004;5(3):263-75.
98. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009;147(1-3):107-15.
99. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, Ghiai A, McCabe C, Ambler G. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(3):152-8.
100. Birklein F, Sommer C. Intravenous immunoglobulin to fight complex regional pain syndromes: hopes and doubts. *Ann Intern Med* 2010;152(3):188-9.
101. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993;79(6):1163-9.
102. Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF. et al. Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. *J Vasc Surg* 2002; 35:269-77.
103. Schwartzman RJ, Liu JE, Smullens SN, Hyslop T, Tahmoush AJ. Long-term outcome following sympathectomy for complex regional pain syndrome type 1 (RSD). *J Neurol Sci* 1997;150(2):149-52.
104. Singh B, Moodley J, Shaik AS, Robbs JV. Sympathectomy for complex regional pain syndrome. *J Vasc Surg* 2003; 37(3):508-11.
105. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343(9):618-24.
106. Stanton-Hicks M. Spinal cord stimulation for the management of complex regional pain syndromes. *Neuromodulation* 1999;193-201.
107. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ. Evaluation of three methods to rate impairment in patients with complex regional pain syndrome I of one upper extremity. *Clin Rehabil* 2000;14(3):331-9.
108. Kemler MA, Rijks CP, de Vet HC. Which patients with chronic reflex sympathetic dystrophy are most likely to benefit from physical therapy? *J Manipulative Physiol Ther* 2001;24:272-8.

Tatjana Kehler

Thalassotherapia Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
bolesti srca, pluća i reumatizma

Miofascijalni bolni sindrom

Myofascial pain syndrome

Adresa za dopisivanje:
doc.dr.sc. Tatjana Kehler
Thalassotherapia Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma
Maršala Tita 188/1 ♦ 51410 Opatija
tatjana.kehler@ri.t-com.hr

Sažetak

U oko 85% slučajeva nije moguće odrediti jasan uzrok mišićnog bola. Bolovi mogu biti rezultat zahvaćenosti samo jednog mišića i to, obično uslijed njegovog istezanja ili zamora (npr. kod intenzivnog bavljenja

sportom), kao i više mišića u sklopu generaliziranih bolova. Bol u jednom mišiću se naziva miofascijalni bolni sindrom (MBS), a bolovi u većem broju mišića fibromialgija.

Ključne riječi

mišićna bol, miofascijalni bolni sindrom

Summary

It is unable to identify any kind of structural abnormalities in about 85% patients affected with muscle pain. Sometimes is one muscle received with pains, commonly because

of stress or fatigue (especially after intensive training process). It is called myofascial pain syndrome (MPS). When more muscles are affected it is called fibromyalgia.

Keywords

muscle pain, myofascial pain syndrome (MPS)

Uvod

Gotovo da nema odrasle osobe, pogotovo nema profesionalnog sportaša, koji se nije barem jednom u životu suočio s bolom u leđima. Bolovi mogu biti rezultat degenerativnih promjena diska, diskus hernije, spinalne stenozne, istegnućem mišića i mnogim drugim oboljenjima ili povreda. Čak u oko 85% slučajeva, niti primjenom so-

fisticiranih dijagnostičkih procedura (kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetna rezonanca (MR)) ne može se odrediti jasan uzrok bola. Bolovi u leđima mogu biti rezultat zahvaćenosti samo jednog mišića i to, obično uslijed njegovog istezanja ili stresa i zamora (naročito kod intenzivnog bavljenja sportom), kao i više miši-

ća u sklopu generaliziranih bolova koji tada zahvaćaju većinu mišića u tijelu. Bol u jednom mišiću se označava

va kao miofascijalni bolni sindrom, a bolovi u mišićima leđa i drugim mišićima kao fibromialgija.

Definicija

Miofascijalni bolni sindrom (MBS) je sindrom karakteriziran dubokom, kroničnom, tupom, kontinuiranom mišićnom boli. Može zahvatiti bilo koji mišić ili skupinu mišićna. Bol se pojačava pri pokretu tijekom kojeg se aktivira zahvaćeni mišić. Bolesnici to opisuju kao da ih je "nešto presjeklo". Tipično za MBS je prisutnost brojnih tzv. "trigger točki". To su ograničena područja povećane napetosti, a pritiskom na njih pojačava se bolnost. Ponekad bolesnik navode (lažnu) slabost u zahvaćenom mišiću, no, ona nije popraćena atrofije istog. Bol kao i ograničenje opsega pokreta javlja se cca. 5 sekundi nakon pritiska na "trigger točku" (1). MBS može nastati kao rezultat akutnog ili kronič-

nog istezanja određenog mišića. Akutno istezanje nastaje naglo, najčešće pri nekom naglom, trzajnom pokretu, kao npr. kod sportaša. Kronično istezanje nastaje postepeno i to kao rezultat čestih, ponavljanih pokreta u mišiću ili uslijed zamora mišića (npr. može se javiti kao posljedica neudobnog položaja pri spavanju). Kronični stres i zamor pogoduju pojavi MBS. Za navedeni sindrom u literaturi možemo naći slijedeću terminologiju: miofascijalni bolni sindrom (MBS) ili prema anglosaksonskoj literaturi Myofascial pain syndrome (MPS), druga skupina autora koristi termin kronična miofascijalna bol (KMB) ili prema anglosaksonskoj literaturi Chronic myofascial pain (CMP).

Epidemiologija

Prema dostupnim podacima može se zaključiti da postoji mali broj epidemioloških studija koje su istraživale prevalenciju i incidenciju MBS. Prema nekim anketama "trigger točke" su uzrok bola u 30% bolesnika koji dolaze u ambulantu za bol, dok druge daju podatke o 85% bolesnika (2,3). Većina studija pokazuju da su miofascijalne "trigger točke" povezane s brojnim bolnim stanjima kao što su: migrena, tenziona glavobolja, bolest temporomandibularnog zgloba, bol u ramenu, cervikalni sindrom, epikondilitis, sindrom karpalnog tunela, lumbosakralni bol, bol u maloj zdjelici ili npr. trzajna povreda vrata (2,3,8).

Gotovo svaki mišić u našem tijelu može biti zahvaćen MBS. Prethodno spomenute "trigger točke" su točke najjačeg bola odakle se bol neravnomjerno širi na druge dijelove zahvaćenog mišića ili susjedne mišiće. "Trigger točke" mogu biti aktivne i latentne. Aktivne točke su one koje spontano bole, a latentne samo na pritisak. Pored primarnih, duž mišića se mogu javiti dodatne, satelitske "trigger točke", koje su obično manje bolne od primarnih. "Trigger točke" koje se javljaju u susjednim mišićima, označavaju se kao sekundarne. Najčešće zahvaćeni mišići MBS na leđima (2).

Patofiziologija

Mehanizam nastanka MBS kao i nastanka miofascijalnih "trigger točki" nije u potpunosti razjašnjen. Za sada se zna samo da dolazi do brojnih strukturnih promjena, zatim, do promjena na nivou neurotransmitera, te do senzornih i motornih oštećenja. Morfološke promjene se manifestiraju povećanim mišićnim tonusom u vidu vrpčastih mišićnih zadebljanja bolnih na pritisak ("trigger točke"). U aktivnim "trigger točkama" registriarne su promjene na razini neurotransmitera i to kao povišenje nivoa neuropeptida (npr. supstance P ili peptida vezanog za kalcitonin gen), kateholamina (npr. noradrenalina), kao i proupalnih citokina (npr. tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF alfa), interleukina 1-beta (IL1 beta), interleukina 6 (IL6) i interleukina 8 (IL8) (3,4).

Neurosenzorne promjene se manifesti kao prenesena bol koji se širi, pojačana osjetljivost na nociceptivne podražaje (hiperalgezia) i ne-nociceptivne podražaje (alodinija), povećana mehanička osjetljivost na bol, olakšana nastajanja lokalnog i prenesenog bola, kao i oslabljena prokrvljenost kože. Motorna oštećenja mogu nastati kao posljedica djelovanja miofascijalnih "trigger točaka" u smislu izazivanja promjena u normalnoj aktivaciji mišića što rezultira motoričkom disfunkcijom (3,4). Neka istraživanja su dokazala postojanje minijaturnih akcijskih potencijala i povećano oslobađanje acetilholina u miofascijalnim "trigger točkama", no da bi se potvrdili ta saznanja neophodna daljnja istraživanja (4).

Klinička slika

U kliničkoj slici dominira kronična, duboka (ponekad može biti i površinska), tupa bol u mišićima. Bol je kontinuirana, a pojačava se pritiskom na "trigger točku". Po-

dražajem "trigger točke" izaziva se prenesena bol. Trajanje prenesene boli može biti kratkotrajno (od sekunde) pa do nekoliko dana. Bol može biti ograničena, ali

se može širiti i zahvatiti veću površinu tijela. Intenzitet prenesenog bola kao i površina kojom se proširi ovisi o aktivnosti (iritabilnosti) "trigger točke".

Dijagnostički kriteriji su još uvijek predmet rasprava. Za postavljanje dijagnoze potrebna su barem 3 dijagnostička kriterija (1-3) i 6 potvrdnih kriterija (4-9): 1. prisutnost palpabilne vrpčaste mišićne rezistencije unutar poprečnoprugastog mišića; 2. prisutnost hipersenzitivne točke u takvoj mišićnoj rezistenciji; 3. ponavljanom

stimulacijom "trigger točke" dobije se prenesena bol; 4. ukoliko se mišićna rezistencija "rola" između vrhova prstiju (eng. *snapping palpation*) javlja se lokalni mišićni trzaj; 5. prisutnost takozvanog "jump sign" - pri pritisku na "trigger točku" dolazi do fleksije i povlačenja mišića; 6. bolesnik prepoznaje izazvani bol; 7. predvidljivi obrasci prenesenog bola; 8. mišićna slabost ili ukočenost; 9. bol koji nastaje pri istezanju ili kontrakciji zahvaćenog mišića (1).

Liječenje

U liječenju blažih oblika MBS primjenjuje se fizikalna terapija (istezanje mišića i mobilizacija veziva), a u težim oblicima fizikalnoj terapiji prethodi infiltracija *trigger točke* otopine lokalnog anestetika i glukokortikoida, čime se može postići značajno smanjenje bola. Nakon toga, nastavlja se fizikalnom terapijom. Od medikamenata se primjenjuju antidepresivi, miorelaksansi, antiepileptici, anksiolitici i nesteroidniantireumatici (NSAR). Jedna

skupina autora iz Španjolske sugerira primjenu botoksa. Botoks inhibira oslobađanje acetilholin i vjerojatno blokira neke nociceptivne neurotransmitere (6-9).

Sve navedene lijekove treba primjenjivati uz potrebne mjere opreza zbog mogućeg štetnog djelovanja. Obično se u prva tri do četiri dana uzimaju redovito, a kasnije povremeno, odnosno po potrebi, samo u fazama jačeg bola. MBS se u pravilu liječi ambulantno.

Zaključak

Miofascijalni bolni sindrom je sindrom karakteriziran dubokom, kroničnom, tupom mišićnom boli koja može zahvati bilo koji mišić ili skupinu mišićna. Tipično za MBS je prisutnost brojnih tzv. "trigger točki". Može nastati kao rezultat akutnog ili kroničnog istezanja određenog mišića. Kronični stres i zamor pogoduju pojavi MBS. Mehanizam nastanka MBS nije u potpunosti istražen. Nađene su zahvaćenim dijelovima mišića povišene vrijednosti neuropeptida (npr. supstance P ili peptida ve-

zanog za kalcitonin gen), kateholamina (npr. noradrenalina), kao i proupalnih citokina (npr. tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF alfa), interleukina 1-beta (IL1 beta), interleukina 6 (IL6) i interleukina 8 (IL8)). Budući da mehanizam nastanka MBS nije do kraja razjašnjen, ne postoji jedinstvena dijagnostička metoda, niti jedinstven terapijski pristup. Postoji niz preporuka za liječenje, no svi su jedinstveni da se je multidisciplinarni pristup pokazao najučinkovitijim.

Literatura

1. Simons D, Travell J, Simons P. *Travell & Simons myofascial pain & dysfunction: the trigger point manual*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999.
2. Turo D, Otto P, Gebreab T, Armstrong K, Gerber LH, Sikdar S. Shear wave elastography for characterizing muscle issue in myofascial pain syndrome. *J Acoust Soc Am* 2013 May;133(5):3358. doi: 10.1121/1.4805719.
3. Han SC, Harrison P. Myofascial pain syndrome and trigger-point management. *Reg Anesth* 1997 Jan-Feb; 22(1):89-101.
4. Climent JM, Kuan TS, Fenollosa P, Martin-Del-Rosario F. Botulinumtoxin for the treatment of myofascial pain syndromes involving the neck and back: a review from a clinical perspective. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:381459. doi: 10.1155/2013/381459. Epub 2013 Feb 19.
5. Muscolino JE. Abdominal wall trigger point case study. *J Bodyw Mov Ther* 2013 Apr; 17(2):151-6. doi: 10.1016/j.jbmt.2012.11.001. Epub 2013 Jan 3

6. Couto C, de Souza IC, Torres IL, Fregni F, Caumo W. Paraspinal Stimulation Combined With Trigger Point Needling and Needle Rotation for the Treatment of Myofascial Pain: A Randomized Sham-controlled Clinical Trial. *Clin J Pain* 2013 Apr 25. [Epub ahead of print]
7. Marini I, Paduano S, Bartolucci ML, Bortolotti F, Bonetti GA. The prevalence of temporomandibular disorders in patients with late whiplash syndrome who experience orofacial pain: A case-control series study. *J Am Dent Assoc* 2013 May;144(5):486-90.
8. Fernandez de las Penjas F, Cuadrato ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Miofascial trigger points and sensitisation: an update pain model for tension type headache. *Cephalalgia* 2007; 27:383-93.
9. Tough EA, White AR, Cummings TM, Richards SH, Cambell JL. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Pain* 2009;13:3-10.

Tonko Vlak
Dinko Pivalica
Jure Aljinović

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

Načela liječenja izvanzglobnih reumatskih bolesti - terapijske dvojbe i postupnici liječenja

Principles of extra-articular rheumatic diseases treatment - therapeutic dilemmas and treatment algorithms

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Tonko Vlak

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split
Marmontova 4 ♦ 21000 Split
tonko.vlak@st.t-com.hr

Sažetak

Bolesti mekih česti u reumatologiji često su zanemarenog značaja. Izvanzglobne reumatske bolesti obuhvaćaju promjene na tetivama, tetivnim pripojima i ovojnica-ma, burzama te mišićima, te su često zbog bola i ispada funkcije zahvaćenog dijela razlog onesposobljenosti bolesnika. Zbog toga smo proveli istraživanje znanstvene literature o preporučenim načelima liječenja izvanzglobnih reumatskih bolesti s posebnim naglaskom na terapijske dvojbe i postupnike u liječenju. U preglednim člancima koji su bili dostupni u specijaliziranim bazama podataka, kao što su Cochrane i PEDro ne pronalaze se istraživanja koja uspoređuju različite postupnike liječe-

nja pojedinih kliničkih entiteta izvanzglobnih bolesti. Naprotiv, u takve članke su uključena samo istraživanja gdje se uspoređuje utjecaj pojedinog modaliteta nefarmakološkog liječenja u odnosu na navedenu dijagnozu, zbog mogućnosti jasne usporedbe dobivenih podataka. Postupnici koji se pronalaze u pojedinačnim radovima vezani su uz medicinsku ustanovu gdje su nastali i međusobno se razlikuju. Trend je da se svakih pet godina napravi reevaluacija pojedinog modaliteta nefarmakološkog liječenja, koristeći nove znanstvene studije, zbog napretka tehnoloških mogućnosti, kako bi se uopćene preporuke liječenja bolje artikulirale.

Ključne riječi

izvanzglobne reumatske bolesti, bolesti mekih tkiva, liječenje, postupnici

Summary

Soft tissue disorders are often neglected during the course of the rheumatic diseases. Extra-articular rheumatism, that includes all inflammatory clinical entities inside tendons, synovial sheaths, entheses, bursas and

muscles, is a common reason of disability in patients and is accompanied by pain and loss of function in the involved region. This paper was designed to look for evidence based medicine data on recommendations in

treatment of extra-articular rheumatism as well as finding scientifically validated treatment algorithms. In systematic reviews available by searching specialised medical databases such as The Cochrane Collaboration Database and Physiotherapy Evidence Database (PEDro) there are no studies on comparison of different treatment algorithms on the same extra-articular disease. In systematic reviews only the studies that compare one

modality of non-pharmacological treatment to another or to placebo are included, because of statistical analysis. Treatment algorithms are found only as proposals in individual papers and are different from institution to institution. The current trend is to renew the knowledge in treatment modalities of soft tissue disorders every five years due to the advancement of technological capabilities of medical equipment.

Keywords

extra-articular rheumatism, soft tissue disorders, treatment, algorithms

Uvod

Govoreći o reumatskim bolestima, najčešće mislimo na sve one bolesti koje pogađaju zglobove ili kralježnicu. Pri tome zaboravljamo na sva ona, poglavito, meka tkiva, koja se nalaze između tih struktura, a koja su odgovorna za njihovo međusobno usklađeno funkcioniranje. Stoga bismo mogli reći da puno puta neopravdano zaobilazimo patologiju mekih okolo-zglobnih tkiva ili struktura koje se nalaze neposredno uz vertebralne dinamičke segmente. Struktura koje su jako odgovorne za njihovo normalno funkcioniranje, struktura koje su često izvor i mjesto značajnih bolnih sindroma, a koje karakteriziraju potpuno neupadni laboratorijski nalazi i uredne klasične radiološke pretrage, dok je funkcijski nalaz kod bolesnika pri tome značajno narušen (1,2).

Raznolikost ovih kliničkih manifestacija prati i terminološka različitost koju susrećemo u literaturi, pa se tako često navodi naziv "izvanzglobni reumatizam", "izvanzglobne reumatske bolesti" ili "ekstraartikularni reumatizam", a pošto promjene nalazimo na izvanzglobnim strukturama, u stručnoj literaturi ga opisuju i pod nazivom "reumatizam mekih česti" (3). U prilikama kada je etiološki razvidan mehanički uzrok pojave takvih tegoba, često se susrećemo is terminom "sindroma prenaprezanja" (naročito u ortopedsko-kirurškoj literaturi) (2). Promjene u mekim izvanzglobnim (ili ekstraartikularnim) tkivima stoga imaju svoje značajno mjesto u reumatološkoj patologiji, patologiji koju i ovdje karakterizira bol i umanjena funkcija pogođenog segmenta lokomotornog sustava. Učestalost ovih promjena, bez obzira na lokalizaciju, je uočljiva u svakodnevnoj reumatološkoj praksi. Stoga je i značaj ovih stanja izuzetno bitan, a time i načela liječenja nastalih promjena i tegoba.

Ova skupina reumatoloških bolesti se izdvaja od ostalih reumatoloških oboljenja i po svojim patofiziološkim karakteristikama: kod njih nalazimo kombinirane patofiziološke procese na mekim čestim - lokalizirane degenerativne promjene mekih tkiva, uz sekundarne karakteristike aseptične upale (2,3).

Ono što pri tome treba razlikovati, to su stanja u kojima su izvanzglobne manifestacije samo dio kompleksnije kliničke slike nekih složenih upalnih reumatskih bolesti (npr. entezitisi kao značajan dijagnostički kriterij i klinička manifestacija seronegativnih spondiloartritisa) ili samostalni klinički entiteti (nekada i posljedica sumiranih mikrotrauma kod sindroma prenaprezanja pripoja ligamentarnog aparata nekih zglobova ili kralježnice) (4,5).

To pitanje i razlikovanje konkretnih stanja, nema samo akademski značaj, nego ima i vrlo praktično i kliničko značenje. Naime, kada se radi o simptomima, u sklopu složenijih reumatskih zbivanja, liječeći osnovnu bolest, najčešće dovodimo i do remisije ili izlječenja i ove prateće izvanzglobne simptomatologije (4).

Kada se radi o izoliranim, samostalnim kliničkim entitetima, onda je pristup tim bolestima značajno drugačiji te je usmjeren i na simptomatsko i na kauzalno liječenje, koje će dovesti do potpune funkcijske restitucije uz nestanak boli - najčešće vodećeg kliničkog simptoma kod takvih bolesnika.

Iako su promjene mekih česti oko zglobova i kralježnice jako česte u svakodnevnoj patologiji reumatskih bolesnika, etiologija nastanka ovih promjena još nije u cijelosti razjašnjena. Naime, lokalna mehanička prenaprezanja, uz promjene cirkulacije te sumirane mikrotraume igraju značajnu ulogu u nastajanju promjena na mekim strukturama (1-3). Pri tome se ne može zanemariti ni genetska predispozicija kod pojedinih bolesnika, kao ni poneki endokrini poremećaji kod određenih promjena u mekim tkivima (1,3).

Kao što je naprijed rečeno, pri tome se kod bolesnika ne nalaze znakovi opće upale, pa ni promijenjeni laboratorijski nalazi. Klasične radiološke pretrage nam pri tome ne pomažu u dijagnostici, ali značajan doprinos imamo pri korištenju dijagnostičkog ultrazvuka, kao i magnetske rezonance, koje imaju dobru razlučivost i uočavaju morfološke i strukturne promjene pri afekciji mekih tkiva (6).

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike dopunjene rezultatima navedenih dijagnostičkih pretraga.

Liječenje je uglavnom konzervativno, pri čemu bitnu ulogu ima rano medikamentno liječenje (7), koje što prije treba dopuniti korištenjem različitih procedura fizikalne terapije (8). Kirurško liječenje je izuzetno rijetko, a koristi se tek kod najtežih posljedica rečenih bolesti mekih tkiva, kao što je npr. ruptura tetiva (2).

Cilj istraživanja

Tema ovog članka bi trebala biti objedinjeni pristup izvanzglobnim reumatskim bolestima, ujednačavanje postupaka u saniranju i rehabilitaciji posljedica bolesti, korištenje prihvaćenih postupnika farmakološkog i nefarmakološkog liječenja, postavljenje prioritetnih ciljeva liječenja, promišljanje o korištenju ortoza ili aktivnih

Metode istraživanja

Pokušavajući sve to napraviti i ponuditi čitateljima najnovijeg broja Reumatizma odgovore na navedena pitanja, uvažavajući medicinu utemeljenu na dokazima (EBM) kao izvor nastanka nekih naših postupnika po kliničkim entitetima, naišli smo na sljedeće...

Pretražujući Cochrane Review Database koja je dostupna preko stranice The Cochrane Collaboration koristeći riječ "extra-articular rheumatism" tražilica nam je ponudila 84 pregledna članka u kojima se taj pojam spominje. Najviše članaka nalazilo se u odjeljku "Reumatologija" i to njih 67. Od ostalih odjeljaka veći broj radova se našao u dijelu "Anesteziologija i kontrola boli" (21 članak), "Ortopedija i trauma" (9 članaka) te "Komplementarna i alternativna medicina" (6 članaka).

Pažljivo pregledavajući svaki od Odjeljaka, pojmovi kao entezitisi, trohanteritisi i burzitis našli su se samo u Odjeljku "Reumatologija". Od 67 radova u "Reumatologiji" samo 22 pregledna članka su sadržavala neki od tih traženih pojmova i svi su bili smješteni u pododjeljku "Soft tissue disorders". Pregledni članci su koncipirani

Rezultati

Budući da podjelu ovih oboljenja često u literaturnim navodima susrećemo i prema anatomske regiji, a ne samo s obzirom na to koja je izvanzglobna struktura (mišić, enteza, burza, tetiva) zahvaćena, možemo izvanzglobne reumatske bolesti pratiti kao: izvanzglobni reumatizam ramena i ramenog obruča; izvanzglobni reumatizam lakta; izvanzglobni reumatizam ručnog zgloba i šake; izvanzglobni reumatizam trupa; izvanzglobni reumatizam kuka i zdjelice; izvanzglobni reumatizam koljena; izvanzglobni reumatizam gležnja i stopala. Svaki od navedenih kliničkih entiteta ima svoje specifičnosti, koje

Komplikaciju ovim bolesnicima, poglavito kod izoliranih, mehanički uvjetovanih bolesti, mogu predstavljati recidivi, koji onda ometaju osobu u radu te aktivnosti ma dnevnog života.

Edukacija, u terapijskom nastojanju, kod ovih bolesnika je zato izuzetno važna, kako bi se smanjio broj recidiva, kako bi se početak bolesti prepoznao te kako bi se pristupilo brzom i efikasnom liječenju (8).

bandaža u liječenju, prepoznavanje indikacija za operacijsko liječenje te evaluiranje rezultata svih tih intervencija ili postupaka. A sve to utemeljeno na literaturnim navodima, gdje kontrolirane studije potkrjepljuju navedeno, po načelima medicine utemeljene na dokazima (EBM).

tako da uspoređuju sve članke dostupne u znanstvenoj literaturi koji uspoređuju pojedine modalitete fizikalne terapije kod iste dijagnoze. Klasični postupnici (algoritmi) liječenja se ne navode u preglednim člancima kao ni usporedba različitih postupnika.

Zanimljivo je da su u brojnim člancima ponuđeni postupnici pojedinih ustanova (upravo onih iz kojih i dolaze autori članaka), nastali na njihovim osobnim iskustvima, tako da je teško takve postupnike ponuditi kao neko univerzalno rješenje za svakodnevnu praksu (iako su međusobno dosta slični).

Koristeći podatke iz jedne druge baze podataka - baze PEDro (Physiotherapy Evidence Database), pojam "extra-articular rheumatism" se ne prepoznaje kao samostalni klinički entitet, već se pretragama pod različitim kliničkim entitetima (enthesitis, bursitis, tendinitis) nađe 88 članaka (tendinitisa ima najviše - 78 članaka, burzitis - 8 članaka, entezitisa - 2 članka). Unutar ovih članaka mogu se pronaći i poveznice i na sve Cochrane Review Database članke.

su opisane u naprijed tiskanim člancima, a ono što je za njih specifično u načelima liječenja, biti će navedeno u nastavku našeg rada.

Vodeći se iskustvom u svakodnevnom radu, podacima iz dostupne literature i čitajući pojedinačne članke o načelima liječenja svih ovih kliničkih manifestacija, nedvojbeno je da se načelno treba rukovoditi uobičajenim principima liječenja reumatskih bolesti, pokušavajući bolesnika osloboditi boli (i upale) te restituirati funkciju zahvaćenog segmenta lokomotornog sustava, farmakološkim i nefarmakološkim sredstvima (7,8). Pri tome

se koristimo pozitivnim učincima nesteroidnih protuupalnih lijekova (lokalna aplikacija i peroralno uzimanje) u maksimalnoj (početak liječenja) ili optimalnoj dozi te lokalnim infiltracijama kortikosteroida (KS) (7).

Funkcijski boljitak često poluču pomagala (aktivne bandage ili ortoze) u kombinaciji s različitim oblicima fizikalne terapije (8), a tek kod najtežih komplikacija bolesti praćenih morfološkim defektima, pristupa se kirurškom liječenju.

Uz ovako uopćeni pristup, pojedinačno gledano, a koristeći naprijed spomenute podatke iz velikih baza (Cochrane Review Database), možemo prema pojedinačnim kliničkim entitetima naznačiti i sljedeće EBM preporuke:

Izvanzglobni reumatizam ramena i ramenog obruča

Uvažavajući podatke iz 26 kontroliranih studija, osrednje ocijenjene metodološke kvalitete, utvrđena je efikasnost specifičnih vježbi na kratkotrajni učinak liječenja i oporavak rotatorne manšete te na dugotrajno poboljšanje funkcije ramena (9). Terapija laserom nije bila značajno bolja od placeba kod liječenja tendinitisa m. supraspinatusa, dok je bila značajno superiornija od placeba kod adhezivnog kapsulitisa ramena (9). Terapija pulzirajućim elektromagnetskim poljem ili ultrazvukom je imala značajno bolji analgetski učinak od placeba kod liječenja kalcificirajućeg tendinitisa (9). Ultrazvuk nije pokazao značajniji analgetski učinak kod bolnog ramena (različite dijagnoze) te adhezivnog kapsulitisa. u samostalnoj primjeni, kao ni bitnu razliku u kombiniranoj primjeni ultrazvuka i vježbi u odnosu na sam ultrazvuk (9). Očekivano, lokalne infiltracije KS su se pokazale superiornijim u odnosu na sveukupnu fizikalnu terapiju (9).

Izvanzglobni reumatizam lakta

Najviše dostupnih podataka iz Cochrane baze vezanih uz izvanzglobne reumatske bolesti bilo je vezano upravo uz lakat. S obzirom na učestalost pojedinih kliničkih entiteta, to je bilo i za očekivati, pa se tako posebno evaluira učinak farmakoterapije nesteroidnim antireumaticima (NAR) kod teniskog lakta - topička i peroralna primjena. Zaključak izveden iz dostupnih podataka prikupljenih u 13 kontroliranih studija (664 bolesnika) pokazuje da topička primjena NAR može poboljšati uspješnost liječenja, uz postojanje ograničenja snage dokaza zbog loše kvalitete dokaza (10). Slično je i s podacima o peroralnom liječenju NAR (ne specificirajući vrstu NAR). Pri tome se navodi da su referirane i značajne i očekivane nuspojave tih lijekova na koži (topička primjena) i gastrointestinalnom sustavu (peroralna primjena) (10). Poboljšanje sveukupne funkcije i kvalitete života nisu posebno evaluirani. U usporedbi s placebo, ispitivana skupina je prijavila značajno smanjenje boli i poboljšanje funkcije u 24-73%, uz 1-2% prijavljenih nuspojava NAR (10).

Glede korištenja fizikalne terapije, prateći podatke u bazama od 1994. do 2006. godine za korištenje najrazličitijih oblika fizikalne terapije u liječenju lateralnog epikondilitisa, ni jedan oblik fizikalne terapije se nije pokazao superiornijim od ostalih (osim kod nekih bolje dizajniranih studija, koje su ipak pokazale nešto veću učinkovitost udarnog vala i Cyriax terapijskih modela) (11). S druge strane, na temelju sistematskog pregleda devet placebo-kontroliranih ispitivanja, koja su uključila 1.006 sudionika, postoji "Platinum" razina dokaza o tome da udarni val, kao terapija pruža malo ili nimalo koristi u smanjenju boli i povećanju funkcije u lateralnom epikondilitisu (12). Tu je opisana i "Silver" razina dokaza, na temelju jedne rasprave koja uključuje 93 bolesnika, a koja govori o lokalnoj infiltraciji KS kao učinkovitijoj terapiji od udarnog vala (12).

Evaluacija o korištenju ortoza za izvanzglobni reumatizam lakta iz 5 kontroliranih studija nije dala podatke o značajnoj korisnosti istih (13), dok je kirurško liječenje ovih tegoba pokazalo bolji učinak na bol kod mikrotetotomija kroz malu inciziju, nego kod široke incizije i većeg operacijskog polja. Isto tako je i onesposobljenost bolesnika bila proporcionalno manja kod operacijskih zahvata kroz manje incizije (14).

Izvanzglobni reumatizam ručnog zgloba i šake

Frikijska masaža se spominje u 2 kontrolirana pokusa kao jedna od metoda liječenja izvanzglobnih tegoba u ovom području, koja je uspješna samo u kombinaciji s ostalim oblicima fizikalne terapije, ali bez značajnije razine dokaza za učinak na bol, snagu stiska šake i poboljšanje funkcijskog statusa (15). U dvije studija o korištenju lokalne injekcije KS uz lidokain, u odnosu na kontrolnu skupinu koja je dobivala samo lidokain, uz dosta metodoloških ograđivanja pri praćenju učinka, KS je pokazao superiornost u liječenju škljocavog prsta (16), a slično je bilo i pri ocjeni uspješnosti liječenja de Quervainovog tenosinovitisa u jednoj studiji, gdje je praćena skupina od 18 trudnica (17).

Izvanzglobni reumatizam trupa

Nije nađeno recentnih podataka pretražujući Cochrane Review Database.

Izvanzglobni reumatizam kuka i zdjelice

Kao najučinkovitiji način brze funkcijske restitucije, utvrđeno je korištenje lokalne KS infiltracije, sa ili bez korištenja bilo kakvog multimodalnog konzervativnog liječenja trohanternog burzitisa (18). Lokalno infiltrirani KS je bio čimbenik razlike u terapijskom i funkcijskom poboljšanju. Dvije komparativne studije, II i III razine značajnosti, pokazale su terapiju udarnim valom superiornijom od ostalih modaliteta konzervativnog liječenja trohanternog burzitisa, dok je kirurško liječenje provedeno različitim tehnikama, na tetivama i hvatištima bolnog područja, bilo značajno superiornije (prateći bol i funkciju) bilo kakvom konzervativnom liječenju (18).

Izvanzglobni reumatizam koljena

Zanimljiv je prikaz analize rezultata 750 publikacija vezanih uz patelofemoralni bolni sindrom, ponuđenih u sistematskom pregledu, gdje je od svih obrađenih studija, izdvojeno 12 onih koji su udovoljavali kriterijima izvrsnosti metodologije o učinkovitosti vježbi snazjenja kvadricepsa, prateći njihov učinka na bol i funkcijsku mogućnost koljena u svakodnevnom životu bolesnika (19).

Značajno različiti aspekti metodologije studija, njihovog dizajna i načina prikazivanja rezultata, doveli su do to-

liko velikog osipanja u broju praćenih i usporedivih kliničkih pokusa. Dokazi zadovoljavajuće snage su pokazali da je liječenje ovog oblika izvanzglobne reumatske bolesti značajno učinkovitije u skupinama koje su koristile rečene vježbe, s obzirom na bol i funkcijski oporavak koljena. Pri tome postoje jednako jaki dokazi o tome da su vježbe otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca pokazale jednaku učinkovitost (19).

Izvanzglobni reumatizam gležnja i stopala

Nije nađeno recentnih podataka pretražujući Cochrane Review Database.

Zaključak

U preglednim člancima koji su nam bili dostupni u specijaliziranim bazama podataka, kao što su Cochrane i PEDro ne pronalaze se istraživanja koja uspoređuju različite postupnike liječenja pojedinih kliničkih entiteta izvanzglobnog reumatizma. Naprotiv, u takve članke su uključena samo istraživanja gdje se uspoređuje utjecaj jedinog modaliteta nefarmakološkog liječenja u odnosu na navedenu dijagnozu, zbog mogućnosti jasne usporedbe dobivenih podataka. Za neka istraživanja, kao što je upotreba udarnog vala za lateralni epikondilitis, su se tako našli podaci za više od 1.000 bolesnika te je potvrđeno da on ima mali učinak ili da nema učinka na bol i funkciju ekstremiteta, dok je za učinak operacije kod lateralnog epikondilitisa ukupan broj bolesnika bio tek 191.

Veliki problem predstavlja mali broj kvalitetno dizajniranih kontroliranih studija s dobrom metodologijom rada i međusobna usporedivost podataka, što je i inače problem kod evaluiranja učinaka raznih oblika fizikalne terapije i posljedične snage dokaza.

Trend je da se svakih pet godina napravi reevaluacija jedinog modaliteta nefarmakološkog liječenja, koristeći nove znanstvene studije, zbog napretka tehnoloških mogućnosti medicinskih uređaja, kako bi se uopće ne preporuke liječenja bolje artikulirale i kako bi se napravili nužni postupnici.

Do tada, preostaje nam jedino individualno prilagođavanje terapijskih postupaka svakom bolesniku ponaosob, a u okviru naših terapijskih mogućnosti.

Literatura

1. Laktašić Žerjavić N. i sur. Reumatske bolesti: ekstraartikularni reumatizam. U: Vrhovac B, Reiner Ž, Vučelić B, ur. *Interna medicina*. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:1369-1442.
2. Pivalica D. Ekstra-artikularni ili izvanzglobni reumatizam. U: Vlak T, Martinović Kaliterna D. *Rano prepoznavanje reumatskih bolesti*. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu. 2011:133-139.
3. Speed C. Classification of soft tissue disorders. U: Hazleman B, Riley G, Speed C, ur. *Soft tissue rheumatology*. Oxford University Press. 2004:141-145.
4. Paget AS. i sur. *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Fifth edition. Lippincott: Williams and Wilkins. 2006.
5. Fauci AS. i sur. *Harrison's Rheumatology*. 16th edition. McGraw-Hill Companies USA. 2006.
6. Miller TT, Schweitzer ME. *Diagnostic Musculoskeletal Imaging*. McGraw Hill Companies, Inc. 2005.
7. Vlak T. Načela liječenja reumatskih bolesti. U: Vlak T, Martinović Kaliterna D. *Rano prepoznavanje reumatskih bolesti*. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu. 2011:139-184.
8. Vlak T. Nefarmakološko liječenje. U: Vlak T, Martinović Kaliterna D. *Rano prepoznavanje reumatskih*

bolesti. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu. 2011:185-212.

9. Green S, Buchbinder R, Hetrick SE. Physiotherapy interventions for shoulder pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD004258. DOI: 10.1002/14651858.CD004258.
10. Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD003686. DOI: 10.1002/14651858.CD003686.pub 2.
11. Kohia M, Brackle J, Byrd K, Jennings A, Murray W, Wilfong E. Effectiveness of physical therapy treatments on lateral epicondylitis-systematic review. *Journal of Sport Rehabilitation* 2008; 17(2):119-136.
12. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Assendelft WJJ, Barnsley L, Smidt N. Shock wave therapy for lateral elbow pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4 Art. No.: CD003524. DOI: 10.1002/14651858.CD003524.pub 2.
13. Struijs PAA, Smidt N, Arola H, van Dijk CN, Buchbinder R, Assendelft WJJ. Orthotic devices for the treatment of tennis elbow. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4 Art. No.: CD003524. DOI: 10.1002/14651858.CD003524.pub 2.

matic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD001821. DOI: 10.1002/14651858.CD001821.

14. Buchbinder R, Johnston RV, Barnsley L, Assendelft WJJ, Bell SN, Smidt N. Surgery for lateral elbow pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD003525. DOI: 10.1002/14651858.CD003525.pub 2.

15. Brosseau L, Casimiro L, Milne S, Welch V, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Deep transverse friction massage for treating tendinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003528. DOI: 10.1002/14651858.CD003528.

16. Peters-Veluthamaningal C, van der Windt DAWM, Winters JC, Meyboom-de Jong B. Corticosteroid injection for trigger finger in adults. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD005617. DOI: 10.1002/14651858.CD005617.pub 2.

17. Peters-Veluthamaningal C, van der Windt DAWM, Winters JC, Meyboom-de Jong B. Corticosteroid injection for de Quervain's tenosynovitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD005616. DOI: 10.1002/14651858.CD005616.pub 2.

18. Lustenberger DP, Ng VY, Best TM, Ellis TJ. Efficacy of treatment of trochanteric bursitis: a systematic review. *Clin J Sport Med* 2011;21(5):447-453.

19. Heintjes E, Berger MY, Bierma-Zeinstra SMA, Bernsen RMD, Verhaar JAN, Koes BW. Exercise therapy for patellofemoral pain syndrome (Cochrane review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 4.

Daniela Marasović Krstulović
Dijana Perković
Dušanka Martinović Kaliterna

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

Vaskulitis s infarktom bubrega kao prezentacija SLE-a u muškarca - prikaz bolesnika

Vasculitis with kidney infarction as a presentation of SLE in a male - a case report

Sindrom vaskulitisa pridružen sistemskom lupusu eritematodesu (SLE) javlja se u manjeg broja lupusnih bolesnika. Uglavnom se radi o kožnom vaskulitisu, rjeđe visceralnom vaskulitisu, a izrazito rijetko o kombinaciji kožnog i visceralnog vaskulitisa u SLE. Ovom obliku bolesti podložniji su muškarci, naročito oni s pozitivnim antifosfolipidnim (aPL) protutijelima. Pojava infarkta organa iznimno se rijetko javlja u sklopu lupusnog vaskulitisa u bolesnika bez aPL protutijela.

Prikazujemo prethodno zdravog 46-godišnjeg muškarca iz Metkovića koji je hospitaliziran u Klinici zbog naglog porasta temperature do 40°C. Tjedan dana ranije liječen je u kućnoj njezi zbog subfebriliteta uz povećanje limfnih čvorova vrata, praćenih sitnotočkastim osipom i suhim kašljem. Zbog septičkih temperatura, osipa, visokog CRP-a zaprimljen je pod radnom dijagnozom sepse. U laboratorijskim nalazima zabilježena je ubrzana sedimentacija od 110 mm/h, normalan broj leukocita ($9 \times 10^9/l$), eritrocita i trombocita. U biokemijskim nalazima su svi rutinski parametri bili uredni izuzev LDH (346 U/L) i CRP-a (126 mg/l). C3 i C4 komponente komplementa bile su uredne, a u koagulogramu su bili povišeni D-dimeri (2,16 mg/l). Nalaz urina bio je uredan, kao i nalaz hemokultura i urinokultura. Na radiogramu pluća opisano je lijevo bazalno supradijafragmalno inhomogeno zasjenjenje u smislu moguće infiltracije uz pleuralne priraslice. Serološki testovi na uzročnike atipičnih pneumonia te Rickettsiae bili su u negativni. U početku je liječen dvojnou antibioticom

terapijom uz obilnu parenteralnu rehidraciju bez ikakvog poboljšanja, a trećeg dana liječenja na potkoljenicama se pojavljuje palpabilna purpura uz izrazitu cijanozu nožnih prstiju obostrano te asimetrična peronealna pareza uz "pijetlov hod." Tada se posumnjalo na sistemski vaskulitis i započelo liječenje sa 100 mg metil-prednizolona dnevno uz ranije antibiotike. Određena je i široka paleta autoimunih testova. Direktnom imunofluorescijom (DIF) kože nađeni su depoziti fibrinogena, IgA i C3 u stijenjkama krvnih žila papilarnog dermisa, a biopsijom kožnih promjena potvrđena je dijagnoza leukocitoklastičnog vaskulitisa. Na primijenenu terapiju kliničko stanje bolesnika počelo se brzo poboljšavati, postao je afebrilan, a purpura i lividitet okrajina se povlače. EMNG donjih udova ukazao je na tešku senzomotornu polineuropatiju aksonalnog tipa. MSCT pluća otkrio je medijastinalnu, pretrahealnu i obostranu hilarnu limfadenopatiju s limfnim čvorovima do 2,2 cm te aksilarnu i supraklavikularnu limfadenopatiju do 1,6 cm veličine. Citološka punkcija više limfnih čvorova vrata i aksila evaluirana je kao reaktivna hiperplazija. Potkraj prvog tjedna liječenja zabilježen je značajni pad leukocita ($2,8 \times 10^9/l$), trombocita ($89 \times 10^9/l$) i C3 i C4 komponenti komplementa koje su inicijalno bile uredne, a naknadno je pristigao nalaz visoko pozitivnih ANA i anti-dsDNA protutijela, dok su aPL i ANCA bila negativna. Serumska razina testosteterona bila je ispod donje granice normalnog raspona u muškaraca. MSCT trbuha otkrio je trokutsti hipodenzni

tet gornjeg pola lijevog bubrega suspektan na infarkt što se i potvrdilo MSCT angiografijom trbušne aorte. Uvedeno je antikoagulacijsko liječenje heparinom i varfarinom. Temeljem pristiglih nalaza postavljena je dijagnoza sistemskog vaskulitisa pridruženog SLE-u. Bolesnik je nadalje liječen sa 6 ciklusa ciklofosfamida po EURO-LUPUS protokolu, doza glukokortikoida postupno je reducirana, a nakon 3 mjeseca je umjesto ciklofosfamida uveden je azatioprin, antimalarik i nastavljen varfarin. Uz intenzivno fizikalno liječenje potpuno se oporavila

pareza lijevog peronusa, dok je zaostala blaga peronealna pareza desno ali bez pijetlovog hoda. Bolesnik je godinu dana nakon burnog kliničkog početka u remisiji bolesti na maloj dozi glukokortikoida, azatioprinu, antimalariku i varfarinu.

Pretraživanjem literature na engleskom jeziku našli smo tek jedan opisan slučaj infarkta bubrega u sklopu vaskulitisa pridruženog SLE-u u aPL negativnog bolesnika i to u dječaka s teškim oblikom lupusne bolesti.

Ključne riječi: vaskulitis, SLE, infarkt bubrega

Felina Anić
Tatjana Zekić
Mladen Defranceschi
Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

Pojava IgA nefropatije u bolesnika s abdominalnim oblikom Henoch-Schönleinove purpure uspješno liječena mikofenolat mofetilom - prikaz bolesnika

Development of IgA nephropathy in a patient with abdominal form of Henoch-Schönlein purpura successfully treated with mycophenolate mofetil - a case report

Henoch-Schönleinova purpura je sistemska bolest karakterizirana pojavom netrombocitopenične purpure, artralgijsama, bubrežnom bolešću i probavnim poremećajima. Najčešće se pojavljuje u dječjoj dobi, obično nakon prethodne infekcije dišnog sustava (streptokokna infekcija). Često se manifestira zahvaćenošću probavnog sustava u vidu grčevitih umbilikalnih bolova, krvarenja, perforacija. U približno polovice oboljelih javlja se slika nefritisa u vidu mikroskopske hematurije, proteinurije, nefrotskog sindroma i rjeđe bubrežne insuficijencije. U liječenju se primjenjuju glukokortikoidi, a u refrakторnim slučajevima i imunosupresivna terapija.

Prikazujemo 23-godišnjeg muškarca koji je započeo medicinsku obradu radi osipa u području distalnog dijela potkoljenica uz bolnost i oteklinu desnog koljenog i nožnog zgloba. U laboratorijskim nalazima: SE: 8, CRP: 16,8, RF: neg., ANA: neg., bris ždrijela: uredan. Nalaz biopsije kože i DIF (promijenjene kože) ukazuje na prisutnost depozita IgA, C3 i fibrina. Daljnji tijek bolesti kompliciran je pojavom grčevitih bolova u trbuhu uz meteorizam i pojavu hematokezija. Učinjeni CT abdomena prikaže zadebljanu stijenku tankog crijeva uz hiperemične krvne žile i prateći edem mezenterija. S obzirom da se navedenih promjena ne vizualizira MR enterokolono-

grafijom, isključi se postojanje upalne bolesti crijeva i postavlja dijagnoza Henoch-Schönleinove purpure s vaskulitom malih krvnih žila tankog crijeva. Po uvođenju pulsnijskih doza glukokortikoida (metilprednizolon 2 mg/kg), a potom i azatioprina, uslijedila je regresija lokalnog nalaza kao i subjektivnih tegoba. U daljnjem tijeku bolesti, usprkos navedenoj terapiji dolazi do pojave proteinurije u sedimentu urina, uz vrijednosti proteina u 24-h urinu 6,370 i nefritičko-nefrotski sindrom u citološkom nalazu. Učinjenom biopsijom bubrega verificira se postojanje IgA nefropatije. Ukida se azatioprin, a uz porast doze glukokortikoida u terapiju se uvodi mikofenolat mofetil. U dvogodišnjem praćenju bolesnik se subjektivno dobro osjeća, a u daljnjem tijeku prati se postupan pad vrijednosti bjelančevina u 24-h urinu.

Premda je Henoch-Schönleinova purpura bolest koja se najčešće manifestira ili zahvaćenošću probavnog sustava ili bubrega, u našeg smo bolesnika zabilježili prisutnost oboje. Dodatno, u našeg je bolesnika usprkos liječenju glukokortikoidima i azatioprinom došlo do razvoja IgA nefropatije koja je potom uspješno liječena mikofenolat mofetilom.

Ključne riječi: Henoch-Schönleinova purpura, azatioprin, mikofenolat mofetil, IgA nefropatija

Joško Mitrović¹
Ivica Horvatić²
Vesna Sredoja Tišma³
Jadranka Morović-Vergles¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

²Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

³Kabinet za dermatovenerologiju
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Glomerulonefritis u Henoch-Schönleinovoj purpuri - prikaz bolesnice

Glomerulonephritis in Henoch-Schönlein purpura - a case report

Hemoch-Schönleinova purpura (HSP) ili IgA vaskulitis najučestaliji je oblik sistemskog vaskulitisa u djece. U oko 90% HSP javlja se u djece, dok je u odraslih rijetka. Etiologija HSP nije jasna, ali se pretpostavlja da važnu ulogu u stvaranju IgA-imunokompleksa i njihovom taloženju u stijenkama malih krvnih žila imaju vanjski čimbenici (virusi, bakterije) u genetski predisponiranih osoba.

Klinički HSP očituje se palpabilnom purpurom u odsustvu trombocitopenije ili koagulopatije, artritisom/artralgijsima, abdominalnim bolovima i/ili oštećenjem bubrega.

U adolescenata i odraslih u usporedbi s pedijatrijskim bolesnicima, bubrežna je bolest općenito težeg tijeka i u većini zahtijeva primjenu imunosupresiva. Simptomi i znaci oštećenja bubrega najčešće se javljaju u razdoblju od nekoliko do mjesec dana po pojavi prvih znakova bolesti.

Dijagnoza HSP glomerulonefritisa zasniva se na kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima, a potvrđuje se dokazom IgA depozita u koži i/ili bubregu imunofluorescentnom mikroskopijom.

U liječenju se primjenjuju uz glukokortikoida i ostali imunosupresivi (ciklofosfamid, ciklosporin, azatiopirin), a ponekad intravenski imunoglobulini i postupak plazmafereze. Prikazali smo 24-godišnju bolesnicu koja se prikazala s kožnim vaskulitičnim promjenama po tipu leukocitokla-

stičnog vaskulitisa i artritisom oba koljena. Uz primjenu antihistaminika i niskih doza glukokortikoida postignuta je potpuna remisija.

Nakon četiri tjedna, na kontrolnom pregledu, u laboratorijskom nalazu urina prisutna je bila eritrociturija (10 eritrocita u vidnom polju) i proteinurija (700 mg u 24 satnom urinu) uz uredne vrijednosti ureje, kreatinina i klirensa kreatinina. Bolesnica je navodila povremene bolove u trbuhu.

Zbog patološkog nalaza urina učinjena je biopsija bubrega i patohistološki je utvrđen fokalni segmentalni glomerulonefritis s obilnim IgA depozitima u sklopu Henoch-Schönleinove purpore. Liječenje je započeto s pulsanim dozama glukokortikoida, uz postupno snižavajuće doze tijekom ukupno četiri mjeseca. Na ordiniranu terapiju došlo je do potpune remisije bubrežne bolesti te nije bilo potrebe za primjenu drugih imunosupresiva.

Zaključno, ističemo da je u bolesnika s HSP potrebno redovito praćenje funkcija organa zbog mogućeg razvoja i bubrežnog oštećenja koje se može očitovati i nakon nekoliko tjedana od pojave odnosno regresije kožnih i zglobnih manifestacija.

Ključne riječi: Henoch-Schönleinova purpura, glomerulonefritis, renalna insuficijencija, glukokortikoidi

Dijana Perković
Sandra Breko
Daniela Marasović Krstulović
Katarina Borić
Dušanka Martinović Kaliterna

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

Miješana krioglobulinemija - prikaz bolesnice

Mixed cryoglobulinemia - a case report

Miješana krioglobulinemija (MC), tip II i tip III, je posljedica prisutstva krioprecipitirajućih imunih kompleksa u serumu. Bolest je obilježena kožnim promjenama (ortostatska purpura, ulceracije), kroničnim hepatitisom, membranoproliferativnim glomerulonefritsom, perifernom neuropatijom, vaskulitisom te rijetko intersticijskom bolešću pluća i endokrinološkim poremećajima. Terapijski postupci ovise o kliničkim manifestacijama bolesti a uključuju kortikosteroide, imunosupresive i plazmaferezu. Ukoliko je udružena s HCV infekcijom liječenje je usmjereno na eradikaciju infekcije. Rituksimab (anti-CD20 kimeričko monoklonsko protutijelo) se pokazao učinkovit u liječenju vaskulitisa, periferne polineuropatije, artralgijske, B-staničnog limfoma niskog stupnja malignosti, bubrežne bolesti i vrućice u sklopu MC.

U radu prikazujemo 42-godišnju bolesnicu kojoj je 2003. godine postavljena dijagnoza miješane krioglobulinemije. Liječena je kortikosteroidima (metilprednizolon), nesteroidnim antireumaticima i antimalarikom s djelomičnim poboljšanjem bolesti. Naime, uz terapiju se nakon izlaganja hladnoći javljaju kožne promjene koje imaju obilježje liveda retikularisa. U ožujku 2008. dolazi do pogoršanja promjena na nogama s pojavom ulceracija i ozeblina na rukama. Ponovljena je dijagnostička obrada kojom je isključena HBV i HCV infekcija, maligna hematološka bolest, a rezultati imunoloških pokazatelja su bili uredni (ANA, dsDNA, ENA, RF, LaC, aCl_a, AMA, LKM, SLA/LP, LC) kao i komponente komplementa C3 i C4. Krioglobulini su bili 2712 mg/l (ref. do 82 mg/l). Bubrežna funkcija je bila uredna (KK 2,65, proteinurija 122 mg/dan). Započeto je liječenje azatioprinom (2×75 mg). U svibnju

2008. dolazi do regresije promjena na nogama, ali se javlja bol malih zglobova šaka. Krioglobulini su iznosili 9847 mg/l. U terapiju je dodan nesteroidni antireumatik. U prosincu 2008. se bilježi pogoršanje kožnih promjena koje postaju bolne. Krioglobulini su iznosili 916 mg/l. Nastavljena je dotadašnja terapija uz povećanje doze kortikosteroida.

Zbog daljnjeg pogoršanja kliničkog stanja u ožujku 2011. godine je izostavljen azatioprin, a započeto liječenje ciklofosamidom (2×50 mg/dan). Nakon tri mjeseca se razvila sekundarna amenoreja. Uz to je imala mučnine, bolove u epigastriju i desnom hipohondriju, a vrijednost krioglobulina iznosila je 19076 mg/l. S obzirom da terapija nije bila učinkovita u srpnju 2011. je prekinuto liječenje ciklofosamidom. U travnju 2012. godine se ponovno javlja s daljnjim pogoršanjem kožnih promjena. Nakon prethodne pripreme u prosincu je započeto liječenje s rituksimabom (1000 mg). Prije terapije krioglobulini su bili 16983 mg/l, a nakon njega 6880 mg/l, no kožne promjene su i dalje prisutne. Uočen je porast transaminaza te je odgođen drugi ciklus. Nakon normalizacije transaminaza dobila je drugi ciklus rituksimaba u smanjenoj dozi (500 mg). Bolesnica ne osjeća subjektivno poboljšanje, a kožne promjene su iste iako se bilježi smanjenje vrijednosti krioglobulina (5792 mg/l). Redovnom analizom hormona štitnjače uočen je porast TSH uz uredne vrijednosti T3 i T4. Kako se u naše bolesnice razvila latentna hipotireoza, a prije toga i porast transaminaza za sada se nismo odlučili nastaviti terapiju rituksimabom.

Rituksimab se pokazao učinkovit u liječenju vaskulitisa, periferne polineuropatije, artralgijske, B-staničnog limfoma niskog stupnja malignosti, bubrežne bolesti i

vrućice u sklopu MC. Budući da je zbog kožnih promjena, koje se pogoršavaju nakon izlaganja minimalnim promjenama vanjske temperature, kvaliteta života naše bolesnice značajno umanjena odlučili smo se za

liječenje rituksimabom. No unatoč smanjenju vrijednosti krioglobulina u serumu nije postignuto očekivano kliničko poboljšanje.

Ključne riječi: miješana krioglobulinemija, rituksimab

Katarina Šarić¹
Adriana Šemper¹
Felina Aničić²
Tatjana Zekić²
Mladen Defranceschi²
Srđan Novak²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
²Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

Kliničke manifestacije, dijagnoza i liječenje bolesnika s temporalnim arteritisom u KBC-u Rijeka

Clinical manifestations, diagnosis and treatment of patients with temporal arteritis in Clinical Hospital Center Rijeka

Temporalni ili gigantocelularni arteritis kronični je vaskulitis velikih i srednje velikih arterija, koji najčešće zahvaća ogranke a. carotis, poglavito a. temporalis, te se gotovo isključivo javlja u starijih. Početni simptomi su nespecifični, najčešći su novonastala glavobolja, slabost i umor. U daljnjem tijeku bolesti simptomi su povišena temperatura te gubitak tjelesne težine. Od specifičnih simptoma javljaju se osjetljivost vlasišta, nedostatak pulsa i čvorovi a. temporalis, poremećaji vida, klaudikacije čeljusti i udova. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza, a potvrđuje biopsijom temporalne arterije što se smatra zlatnim standardom u postavljanju dijagnoze. Lijek izbora za terapiju su glukokortikoidi, a početna dnevna doza je 40-60 mg, te se ona postepeno snizuje do doze održavanja koja iznosi 10-20 mg. Prognoza liječenih bolesnika je dobra i najčešće se postiže potpuna remisija.

Cilj istraživanja bio je prikazati kliničke karakteristike, laboratorijske nalaze, terapiju, te učinak i nuspojave iste u bolesnika s dijagnosticiranim temporalnim arteritisom od 2003. do 2013. liječenih najmanje godinu dana u KBC Rijeka.

Retrospektivna analiza obuhvatila je kliničke podatke o 18 bolesnika s dijagnosticiranim temporalnim arteritisom, koji su liječeni u KBC Rijeka u razdoblju 2003.-2013. godine. Kao izvor podataka korištena je medicinska dokumentacija bolesnika.

Tijekom analiziranog razdoblja u KBC Rijeka liječeno je ukupno 18 bolesnika (n=18), od toga 3 muškog spola i 15 osoba ženskog spola prosječne dobi 73 godine. 100% bole-

snika imalo je glavobolju, 78% slabost, umor i temperaturu, 61% osjetljivost vlasišta, 56% smetnje vida, 39% klaudikacije i bol s ukočenošću mišića vrata i ramena, 27% čvorove u području arterije temporalis, te 23% vrtoglavicu. Od laboratorijskih parametara praćeni su SE, CRP i hemoglobin. Prije uvođenja terapije prosječna vrijednost sedimentacije bila je 95, CRP 81, Hgb 114, a nakon godinu dana prilikom kontrolnog pregleda prosječna vrijednost sedimentacije bila je 33,5, CRP 8,6 i Hgb 126. U 62% bolesnika dijagnoza je potvrđena biopsijom temporalne arterije. Bolesnicima su kao početna terapija uvedeni glukokortikoidi (metilprednizolon) prosječne doze 50 mg, a nakon godinu dana prosječna doza održavanja metilprednizolona bila je 10 mg. U 34% bolesnika u terapiju je uveden drugi imunosupresiv, u 84% azatioprin, te u 16% metotreksat. Nuspojave terapije glukokortikoidima javile su se u 67% liječenih, od toga 67% dobilo je osteoporozu, 23% hipertenziju, 16% mrenu, 11% osteoporozu s prijelomom ili glaukom, te 5% diabetes mellitus ili ulkusnu bolest.

Razmatranjem kliničkih podataka bolesnika s dijagnosticiranim temporalnim arteritisom utvrđeno je da većina ima tipičnu kliničku prezentaciju s dominacijom glavobolje i nespecifičnih općih simptoma. Bolesnici su liječeni glukokortikoidima prosječne doze 50 mg koja se tijekom prve godine liječenja postupno smanjivala do doze održavanja od 10 mg. Najčešća nuspojava terapije je osteoporoza koja se javila u više od trećine bolesnika.

Ključne riječi: glavobolja, glukokortikoidi, temporalni arteritis

Jasminka Milas-Ahić¹
Višnja Prus¹
Roberta Višević¹
Nela Šustić²
Ivana Kovačević¹
Dražen Bedeković³

¹Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek
²Odjel za dermatovenerologiju
Klinika za dermatologiju i venerologiju
Klinički bolnički centar Osijek
³Odjel za unutarnje bolesti
Opća županijska bolnica Našice

Krioglobulinemija u paraneoplastičnom sindromu - prikaz bolesnika

Cryoglobulinemia in paraneoplastic syndrome - a case report

Prikazujemo 75-godišnjeg bolesnika koji je liječen u našoj Klinici zbog naglo nastale cijanoze i nekroze distalne falange 2. i 4. prsta lijeve šake. Učinjenom opsežnom obradom nađena je krioglobulinemija tipa II. Od 2001. godine bolesnika je liječio hematolog zbog Non-Hodgkin limfoma želuca (MALT). Redovito je godišnje praćen endoskopski, bez recidiva limfoma. Od 2002. godine kontrolira se u našoj imunološkoj ambulanti zbog Sjögrenovog sindroma. U svibnju 2012. bolesnik je primljen u našu Kliniku zbog izrazite akrocijanoze 2. i 4. prsta lijeve šake, uz jake bolove, prethodno od kirurga isključenog akutnog tromboembolijskog zbivanja. Nekoliko dana ranije javile su se purpurozne promjene po nogama. Učinjena je opsežna obrada radi otkrivanja paraneoplastičkog procesa, isključen je recidiv limfoma želuca. Nađen je povišen PSA, uz uredne ostale tumorske biljege, zbog čega je konzultiran urolog, preporučeno je antibiotsko liječenje i kontrola PSA. Uz antiagregacijsko i kortikosteroidno liječenje došlo je do kliničkog poboljšanja, ali su perzistirale

nekrotične promjene distalnih falangi zahvaćenih prstiju šaka. Imunološkom obradom nađeni su krioglobulini tip II, uz snižen komplement, te uredne ostale nalaze (ANCA, ANF, ADNA, ENA screen). U ambulantskim kontrolama bez promjene, pratio se povišen PSA zbog čega je u kolovozu 2012. učinjena biopsija prostate, te je nađen slabo diferencirani adenokarcinom prostate i započeto liječenje antiandrogenom. U studenom 2012. učinjena je amputacija suhih nekrotičnih distalnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake. Bolesnik je ponovno primljen na naš Odjel u ožujku 2013. godine zbog opće slabosti, gubitka apetita, te artralgija. Učinjena je kontrolna ezofagogastroduodenoskopija i biopsija promjene sluznice želuca, u PHD nalazu otkriven je adenokarcinom želuca. U svibnju 2013. obrađen je u Zavodu za gastroenterologiju naše Klinike, nisu nađene tumorske presadnice, te je bolesnik premješten u Kliniku za kirurgiju radi daljnjeg liječenja.

Ključne riječi: krioglobulinemija, paraneoplastični sindrom, adenokarcinom prostate, adenokarcinom želuca

Ivan Marković
Melanie-Ivana Čulo
Ana Gudelj Gračanin
Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Aortitis u sistemskom eritemskom lupusu - prikaz bolesnice

Aortitis in systemic lupus erythematosus - a case report

Sekundarni vaskulitis učestala je komplikacija sistemskog eritemskog lupusa (SLE). Upala u većine bolesnika zahvaća stijenke malih krvnih žila, a znatno rjeđe zahvaćene su srednje velike krvne žile. Klinički se najčešće očituje različitim kožnim lezijama (kutani vaskulitis), a znatno rjeđe znakovima zahvaćanja unutarnjih organa i živčanog sustava (visceralni vaskulitis). U literaturi su opisani rijetki pojedinačni slučajevi vaskulitisa velikih krvnih žila udruženog sa SLE.

U radu smo prikazali 54-godišnju bolesnicu sa SLE koja je hospitalizirana zbog intermitentnih klaudikacija lijeve potkoljenice uz trajno povišene proteine akutne faze. Iz osobne anamneze izdvajamo podatak o ranije preboljeloj ishemijskom cerebrovaskularnom inzultu i splenektomiji zbog autoimune trombocitopenije. U dijagnostičkom postupku učinjena je MSCT angiografija tora-

ko-abdominalne aorte, zdjeličnih arterija i arterija donjih ekstremiteta te MRI abdominalne aorte kojima je ustanovljen vaskulitis abdominalne aorte uz izražene i aterosklerotske promjene krvnih žila. Nalaz kvantifernog testa i testa hemaglutinacije na *Treponemu pallidum* (TPHA) bio je negativan. Liječenje je nastavljeno s metilprednizolonom u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine (uz postupno snižavanje doze) i ciklofosfamidom (po Euro-lupus protokolu). Nakon 2 mjeseca liječenja bolesnica navodi manje izražene bolove u lijevoj potkoljenici i produljenje hodne pruge.

Prikazali smo bolesnicu sa SLE u koje smo ustanovili sekundarni vaskulitis velikih krvnih žila kako bismo naglasili važnost prepoznavanja i potom adekvatnog liječenja.

Ključne riječi: aortitis, sekundarni vaskulitis, sistemski eritemski lupus

Anamarija Sutić
Ana Gudelj Gračanin
Melanie-Ivana Čulo
Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Pravovremenom dijagnozom i liječenjem mikroskopskog poliangiitisa do očuvanja funkcije zahvaćenog organa

Early diagnosis and treatment of microscopic polyangiitis preserves the function of the affected organ

Mikroskopski poliangiitis (MPA) ubrajamo u skupinu sistemskih vakulitisa udruženih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA). Primarno je povezan s ANCA usmjerenim na mijeloperoksidazu (p-ANCA). Najčešće se javlja u starijoj populaciji, podjednako u oba spola. Bolesnici se obično prezentiraju vrućicom, migrirajućim artralgijskim bolovima, slabošću i gubitkom na tjelesnoj težini, a navedeni simptomi mogu potrajati i nekoliko mjeseci prije vidljivog zahvaćanja određenog organa.

U radu smo prikazali dvije bolesnice s MPA u kojih je zahvaćenost bubrega i pluća bila zajednička manifestacija bolesti.

Sedamdesetdvostrana bolesnica koja je u vanjskoj ustanovi liječena zbog seronegativnog reumatoidnog artritisa, primljena je u Kliniku zbog progresivnog oštećenja bubrežne funkcije uz napredujuću zaduhu, artralgijske boli i gubitka na tjelesnoj težini. MSCT-om je utvrđena plućna fibroza uz laboratorijski nalaz visokih p-ANCA. Zbog bubrežnog zatajivanja učinjena je biopsija bubrega. Patohistološki je utvrđen difuzni glomerulonefritis pauci-imunog tipa te je dijagnosticiran MPA. Započeto je lije-

čenje ciklofosfamidom i glukokortikoidima uz značajan klinički boljitak i oporavak bubrežne funkcije.

Šezdesetdvostrana bolesnica koja je zbog aktivnog sedimenta urina (>100 eritrocita u vidnom polju) pod sumnjom na akutnu upalu ambulantno liječena antibioticima, primljena je u jedinicu intenzivnog liječenja zbog teške respiratorne insuficijencije, makrohaturije i zatajenja bubrežne funkcije. Transbronhalna biopsija pluća nije uspjela, a patohistološkim pregledom bioptata bubrega dijagnosticiran je fokalni glomerulonefritis pauci-imunog tipa te visok titar p-ANCA protutijela i dijagnosticiran MPA. Tijekom dijagnostičkog postupka započeto je liječenje glukokortikoidima i ciklofosfamidom per os, a po patohistološkom nalazu bioptata bubrega pulsnom dozama ciklofosfamida uz nastavak glukokortikoida peroralno. Na primjenjenu terapiju došlo je do oporavka respiracijske i bubrežne funkcije.

Prikazali smo dvije bolesnice u kojih je pravovremena dijagnoza MPA uz promptno liječenje dovela do potpunog oporavka bubrežne funkcije i kliničke remisije.

Ključne riječi: ANCA vaskulitisi, mikroskopski poliangiitis, pauci-imuni glomerulonefritis

Tatjana Zekić
Felina Anić
Mladen Defranceschi
Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

Mononeuritis multipleks i eozinofilni pleuralni izljev kao prva manifestacija Churg-Straussova sindroma

Mononeuritis multiplex and eosinophilic pleural effusion as first manifestation of Churg-Strauss syndrome

Churg-Straussov sindrom (CSS) ili alergijski granulomatozni angiitis je rijedak sindrom koji zahvaća male i srednje arterije i vene i povezan je s antinuklearnim citoplazmatskim antitijelima (ANCA). American College of Rheumatology (ACR) predložio je 6 kriterija za dijagnozu ovog sindroma. Prisustvo 4 kriterija predstavlja senzitivnost od 85% i specifičnost 99%. Kriteriji uključuju astmu, eozinofiliju u perifernoj krvi više od 10%, sinusitis, plućne infiltrate (koji mogu biti tranzitorni), histološki dokaz vaskulitisa s ekstravaskularnim eozinofilima te mononeuritis multipleks ili polineuropatiju.

Prikazat ćemo 65-godišnjeg muškarca koji je nekoliko godina imao polipe u nosu i kašalj. Zbog pogoršanja kašlja i ukočenosti šaka obje ruke s trnjenjem započeta je medicinska obrada. Na radiogramu pluća prikazan je jednostrani pleuralni izljev (eksudat s eozinofilijom) dok je EMNG ruku pokazao mononeuritis multipleks. U laboratorijskim nalazima pratila se leukocitoza ($29 \times 10^9/L$) s visokim postotkom eozinofila (53%), ubrzanom sedimentacijom eritrocita i visokim vrijednostima CRP i IgE, zbog čega se postavila sumnja na Churg-Straussov sindrom. ANCA je bila uredna. Fizikalnim pregledom nađu se otečene šake s nemogućnošću skupljanja šaka i rijetke petehije na potkoljenicama. DIF promijenjene kože potvrđuje vaskulitis. Infektološkom i hematološkom obradom isključeni su drugi uzroci eozinofilije. CT toraksa prikaže obostrano opsežni "ground glass" uzorak,

pretežito periferne distribucije, s nešto alveolarne konsolidacije uz manji jednostrani pleuralni izljev. Citološki nalaz urina nije pokazivao zahvaćenost bubrega. Tijek bolesti se komplicirao brzim pogoršanjem mikrocirkulacije na prstima šaka s pojavom nekroze jagodica tri prsta uz izražen Raynaudov fenomen. Primjene se pulsne doze glukokortikoida (metilprednizolon 500 mg i.v. dnevno kroz 3 dana) uz postepeno smanjivanje doze i 1. ciklus pulsne terapije ciklofosamidom 1000 mg i.v. Bolesnik lakše diše, pokretljivost ekstremiteta je bolja, nestaje osip na potkoljenicama, smanjuju se tegobe s mikrocirkulacijom. Ukupno je primjenjeno 6 ciklusa ciklofosamida iv. uz redukciju doze GK. Laboratorijski parametri upale i krvna slika su uredni. Zaostala je suha nekroza vrške jagodice jednog prsta uz hipotrofiju mišića desne šake uzrokovane mononeuritisom ularnog i medijanog živca. Za održavanje je uz GK uveden azatioprin.

Trias simptoma koji uključuje astmu u odrasloj dobi, eozinofiliju i vaskulitis budi sumnju na CSS. Plućni i neurološki simptomi olakšavaju postavljanje dijagnoze. Nekroza prstiju je rijetka manifestacija CSS. ANCA su pozitivna u 70% bolesnika i ne služe za praćenje aktivnosti bolesti. Bolest ima načelno dobru prognozu. Brzom primjenom odgovarajuće terapije sprečavaju se teže komplikacije vaskulitisa.

Ključne riječi: Churg-Straussov sindrom, eozinofilija, mononeuritis multipleks, nekroza prstiju

Višnja Prus¹
Jasminka Milas-Ahić¹
Roberta Višević¹
Ivana Kovačević¹
Dražen Bedeković²

¹Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek
²Odjel za unutarnje bolesti
Opća županijska bolnica Našice

Reumatska polimijalgija - prikaz bolesnice

Polymyalgia rheumatica - a case report

Prikazujemo 74-godišnju bolesnicu s kliničkom slikom reumatske polimijalgije. Bolesnica je u ožujku 2013. godine prvi puta hospitalizirana zbog opće slabosti, bolova u mišićima ramenog i zdjeličnog pojasa, umora, subfebriliteta te gubitka na tjelesnoj težini (oko 10 kg) unatrag mjesec dana. Deset dana prije prijema na odjel primijetila je sitnotočkasti osip po potkoljenicama. Žalila se na jaku glavobolju, unatoč dobro reguliranim vrijednostima krvnog tlaka. U laboratorijskim nalazima uočena je izrazito ubrzana sedimentacija eritrocita, uz normocitnu anemiju. Drugog dana po prijemu bolesnica navodi oslabljen vid na desnom oku, a trećeg dana dolazi do potpunog gubitka vida istog oka. Postavi se sumnja na arteritis desne temporalne arterije, a u kliničkom statusu zadebljane su obje temporalne arterije. Dijagnoza Hortonove bolesti je potvrđena i oftalmološkim pregledom. Učinjena je biopsija desne temporalne arterije. U patohistološkom nalazu se opisano je vezivo prožeto srednje obilnim do obilnijim nakupi-

nama kroničnog upalnog infiltrata s par multinuklearnih orijaških stanica, a vide se i dijelom nabubrene krvne žile obložene nabubrenim ali pravilnim endotelom. Imunološkom obradom negativan je nalaz ANCA, uz snižene C3 i C4 komponente komplementa, te uredne tumorske biljege. Započeto je liječenje glukokortikoidima, uz povoljan klinički i laboratorijski odgovor te dolazi do djelomičnog opravka vida na desnom oku uz manje izražene bolove u mišićima i opći umor i normalizaciju sedimentacije eritrocita. Nakon četiri mjeseca liječenja glukokortikoidima bolesnica se ponovno prima na Odjel zbog naglo nastalih bolova u lumbalnoj kralježnici bez traumatske ozljede. U ovom boravku sedimentacija eritrocita je uredna. Radiološki se dokaže kompresivni prijelom trupova kralježaka od L1 do L4, usprkos liječenju osteoporoze te se kod bolesnice predviđa vertebroplastika.

Ključne riječi: polimijalgija reumatika, temporalni arteritis, gigantocelularni arteritis

Tea Schnurrer-Luke Vrbanić¹
Nadica Laktašić-Žerjavić²
Iva Žagar²
Porin Perić²
Đurđica Babić-Naglić²

¹Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Prognostička vrijednost HLA B27 antigena u reumatoidnom artritisu

Prognostic value of HLA B27 antigen in rheumatoid arthritis

Cilj istraživanja bio je ispitati mogući utjecaj i prognostičku vrijednost HLA B27 antigena u bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA).

Istraživanjem je obuhvaćeno 24 bolesnika s RA koji se kontroliraju u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb. Podijeljeni su u 2 skupine od po 12 bolesnika, sa slučajno učinjenom HLA tipizacijom. Skupinu 1 su činili HLA B27 pozitivni bolesnici (9 žena / 3 muškarca, medijan dobi 57 godina), a drugu skupinu HLA B27 negativni bolesnici (11 žena / 1 muškarac; medijan dobi 60,5 godina). U HLA B27 pozitivnih bolesnika bolest je započela mono ili oligoartikularno, zahvaćajući pretežno velike zglobove, uz postupni prijelaz u poliartikularni oblik s dominantnim zahvaćanjem koljena, šaka i stopala, ukupnog prosječnog trajanja bole-

sti 15,5 godina. U drugoj skupini HLA B27 negativnih bolesnika, bolest je počela poliartikularno na šakama i stopalima, postupno zahvaćajući skoro sve zglobne razine, ukupnog prosječnog trajanja od 10 godina. Bolesnici prve skupine imaju bolji funkcijski status (HAQ: Skupina 1 B27+ / Skupina 2 B27- = 1,15 vs 1,96), te registriraju manji osjećaj umora (FACIT: Skupina 1 B27+ / Skupina 2 B27- = 30 vs 22).

Prema dobivenim rezultatima analize male skupine bolesnika s RA i pozitivnim nalazom HLA B27 antigena, utvrđen je atipičan početak bolesti i nešto bolji funkcijski ishod. Ima li HLA B27 antigen ikakvu prognostičku ulogu u bolesnika s RA, bez znakova spondiloartritisa, potrebno je provjeriti na velikom broju bolesnika.

Ključne riječi: HLA B27, prognoza, reumatoidni artritis

Doris Stamenković
Endi Radović
Marina Bodul
Tea Schnurrer-Luke Vrbanić

Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

RAPID 3 - praktičan i pouzdan alat za evaluaciju aktivnosti bolesti u bolesnika s upalnom reumatskom bolesti zglobova

RAPID 3 - practical and reliable tool for evaluation of the disease activity in patients with inflammatory rheumatic joint disease

U svakodnevnoj kliničkoj praksi reumatologa, od ključne je važnosti evaluacija aktivnosti bolesti u bolesnika s upalnom reumatskom bolesti zglobova. Postoji niz indeksa za evaluaciju funkcijskog statusa bolesnika kao i aktivnosti bolesti. Većina ih zahtjeva dosta vremena za pravilno ispunjavanje i interpretaciju. Obzirom da su nužni redoviti kontrolni pregledi bolesnika, najčešće svaka 3-4 mjeseca, jasno je da kliničari žele imati praktične, brze, ali i pouzdane alate, pomoću kojih će dobiti željene odgovore. Ti odgovori su vodiči za odluke o daljnjem liječenju, tj. odabiru doze i vrste terapije.

RAPID3 (Routine assessment of patient index data 3) u sebi uključuje funkcijski status, doživljaj boli i bolesnikovu globalnu ocjenu. Bolesnici u roku od nekoliko minuta, bez potrebe pomoći od strane liječnika, samostalno ispunjavaju upitnik.

U svrhu ocjene pouzdanosti RAPID3 indeksa, od bolesnika koji se redovito kontroliraju u našoj reumatološ-

koj ambulanti, izvršili smo ispitivanje skupine od 57 bolesnika s reumatoidnim artritismom. Pri upisu za pregled, medicinska je sestra svakom ispitaniku predala RAPID3 upitnik, kojeg su oni samostalno ispunili u čekaonici. Pri reumatološkom pregledu ispunjen je još i HAQ (Health Assessment Questionnaire), DAS28 (Disease Activity Score 28), te učinjeni pripadajući izračuni.

U svrhu određivanja povezanosti vrijednosti različitih indeksa (u cijelom uzorku bolesnika), određeni su koeficijenti korelacija, r , i njihove odgovarajuće razine statističke značajnosti, p . Rezultati pokazuju vrlo jaku povezanost vrijednosti RAPID3 sa HAQ, odnosno DAS28, (uglavnom $>0,7$), koja je i statistički značajna ($p < 0,001$).

Zaključno, RAPID3 se može upotrijebiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao pouzdan i praktičan indeks evaluacije funkcijskog statusa bolesnika i aktivnosti bolesti.

Ključne riječi: RAPID3, upalne reumatske bolesti zglobova, evaluacija aktivnosti

Daniela Lončar¹
Suada Mulić-Bačić¹
Zumreta Kušljugić¹
Ahmed Hujdurović²
Esad Brkić¹
Denis Mršić¹
Drago Antić¹
Mario Križić¹

¹Odjeljenje za reumatologiju
Klinika za interne bolesti
Univerzitetski klinički centar Tuzla • Bosna i Hercegovina
²Plava poliklinika
Tuzla • Bosna i Hercegovina

Kardiovaskularni morbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritismom

Cardiovascular morbidity in patients with rheumatoid arthritis

Reumatoidni artritis je sistemsko zapaljenjsko autoimuno oboljenje hroničnog toka. Kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok komorbiditeta i mortaliteta u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Najčešći razlog srčane smrti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom je aterosklerotska koronarna bolest. Patogeneza ateroskleroze u autoimunim bolestima kompleksan je proces, pri čemu značajnu ulogu imaju tradicionalni faktori rizika za nastanak ateroskleroze, ali i netradicionalni povezani s autoimunim bolestima i upalom. Tradicionalni faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja: nasljeđe, muški spol, dob, dislipidemija, artejska hipertenzija, dijabetes, gojaznost, pušenje. Ubrzana ateroskleroza u reumatoidnom artritisu posljedica je hronične upale niskog intenziteta i oksidativnog stresa. U netradicionalne faktore rizika za nastanak KVB u bolesnika sa autoimunim oboljenjima spadaju: sistemski upala, endotelna disfunkcija, poremećena vaskulogeneza, inzulinska rezistencija, hiperhomocisteinemija, uloga lijekova (NSAR, kortikosteroidi, imunosupresivi). Sve strukture srca (perikard, miokard, endokard, valvule, provodni sistem, koronarne krvne žile) mogu biti zahvaćene tokom reumatoidnog artritisa.

Cilj rada bio je utvrditi najčešće faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Procijeniti učestalost kardiovaskularnih oboljenja u bolesnika sa reumatoidnim artritismom.

Sprovedeno je prospektivno istraživanje kojim je obuhvaćeno 30 bolesnika koji su liječeni od reumatoidnog artritisa. Svim bolesnicima uzeti su anamnestički podaci i urađeni su: kompletan fizikalni pregled, biohemijske analize krvi, elektrokardiogram i ultrazvučni pregled srca.

U radu je ispitano 30 bolesnika: 3 muškarca (10%) i 27 žena (90%), prosječne životne dobi 62 godine. Prevalenca faktora rizika: hipertenzija 23 (76,67%), hiperlipidemija 14 (46,67%), diabetes 7 (30,43%). Ishemičnu bolest srca imalo je 8 (26,67%), kongestivnu srčanu insuficijenciju 3 (10%), poremećaj srčanog ritma nije registriran niti kod jednog bolesnika.

Učestalosta faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u bolesnika sa reumatoidnim artritismom je velika.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, kardiovaskularna oboljenja

Suada Mulić-Bačić¹
Humera Porobić-Jahić²

¹Odjeljenje za reumatologiju
Klinika za interne bolesti
Univerzitetski klinički centar Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina
²Odjeljenje za infekcije CNS-a
Klinika za zarazne bolesti
Univerzitetski klinički centar Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

Virusni artritis - prikaz bolesnika

Viral arthritis - a case report

Artritis je upala jednog ili više zglobova, praćena bolom, otokom, crvenilom i gubitkom pokreta. Uzročnici artritisa su brojni, a među njima se nalaze i virusi. Virusi izazivaju artritis infekcijom sinovijalnog tkiva u toku sistemske infekcije, ili pak izazivaju imunološku reakciju koja zahvata zglobove.

U radu prezentiramo slučaj artritisa uzrokovanog hepatitisom B. Radi se o bolesnici životne dobi 40 godina, koja se javila u bolnicu zbog bolova i otoka ručnih zglobova, bolova u sitnim zglobovima šaka, koljena i skočnih zglobova, jutarnje ukočenosti, slabosti, malaksalosti i osipa. Tegobe

su se javile 1 mjesec ranije. U sklopu dijagnostičke obrade u laboratorijskim nalazima su nađene povišene vrijednosti transaminaza, te su nakon toga urađeni markeri na hepatitis B i C. Markeri na hepatitis B su bili pozitivni. Konsultovan je infektolog, koji je indicirao premještanje bolesnice u drugu kliniku radi liječenja osnovne bolesti.

Brojni su uzročnici koji mogu dovesti do pojave artritisa, te u sklopu dijagnostičke obrade treba o njima razmišljati, posebno u slučaju negativnih nalaza na reumatska oboljenja, kao što su RF, ANA, anti-CCP.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, virusni artritis.

Šahza Kikanović
Nedima Kapidžić-Bašić
Asja Hotić-Hadžiefendić

Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Univerzitetski klinički centar Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

Radiološke promjene na vratnoj kičmi i atlanto-aksijalnom zglobu u bolesnika s reumatoidnim artritismom

Radiologic changes of the cervical spine and the atlanto-axial joint in patients with rheumatoid arthritis

Ispitivanja strukturnih promjena u reumatoidnom artritisu (RA) uglavnom su usmjerena na praćenje promjena na perifernim zglobovima, najviše šakama i stopalima. Promjene vratne kičme, posebno atlanto-aksijalnog zgloba kod reumatoloških bolesnika imaju veliku važnost zbog mogućih fatalnih ishoda, ali su one obično zanemarene.

Cilj rada je bio utvrditi prisustvo i težinu strukturnih promjena na vratnoj kičmi i atlanto-aksijalnom zglobu i njihovu povezanost sa strukturnim promjenama na šakama u bolesnika sa RA.

Istraživanje je obuhvatilo 80 bolesnika sa RA. Podijeljeni su u dvije skupine prema trajanju bolesti, do 10 godina ($n=33$), i preko 10 godina ($n=47$). Za procjenu strukturnih promjena atlanto-aksijalnog zgloba i vratne kičme načinjeni su rendgenski snimci vratne kičme u antero-posteriornom pravcu, profilni snimak u neutralnom položaju, pri maksimalnoj mogućoj fleksiji i ekstenziji, te odontoidna projekcija. Na vratnoj kičmi se gledala širina intervertebralnih prostora, prisustvo erozija i promjene na apofizarnim zglobovima i širina atlanto-aksijalnog zgloba. Radiografija zglobova šaka načinjena je u antero-posteriornoj projekciji, a promjene su procijenjene prema Skraćenoj skali erozija (SES).

Statistički testovi su učinjeni koristeći programski paket SPSS 20.0.

Strukturne promjene na vratnoj kičmi su bile prisutne u 76% ispitanika skupine do 10 godina i u 83% ispita-

nika sa trajanjem bolesti preko 10 godina. Razlika nije bila statistički signifikantna ($p=0,165$). Stepenn sniženja intervertebralnog prostora i broj erozija nije se značajno razlikovao između dvije skupine ($p=0,59$; $p=0,45$). Uredan nalaz na apofizarnim zglobovima je nađen u 11 (33%) ispitanika do 10 godina i u 11 (23%) ispitanika preko 10 godina. Promjene na atlanto-aksijalnom zglobu su nađene u 17 (21%) u ukupnom uzorku, 2 (6%) u skupini do 10 i 15 (32%) u skupini preko 10 godina, što je signifikantna razlika ($p=0,012$). Na šakama su vrijednosti SES skora bile značajno više u skupini ispitanika sa trajanjem bolesti preko 10 godina ($p=0,002$). Ako gledamo vrijednosti SES skora kod ispitanika koji su imali promjene i na vratnoj kičmi, vidimo da su svi imali izrazito visok SES skor. Nađena je korelacija težine strukturnih promjena na šakama i pojave promjena na atlanto-aksijalnom zglobu.

Promjene na vratnoj kičmi su prisutne kod većine ispitivanih bolesnika sa RA bez obzira na dužinu trajanja bolesti (76-83%), dok su promjene na atlanto-aksijalnom zglobu nađene značajno više kod bolesnika sa dužim trajanjem bolesti i izraženijim strukturnim promjenama na šakama. Ovo ukazuje da se dužina trajanja bolesti i stepen strukturnih promjena na šakama mogu uzeti kao prediktivni faktori koji ukazuju na moguće promjene na atlanto-aksijalnom zglobu.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, strukturne promjene, vratna kičma, atlanto-aksijalni zglob

Kristina Kovač Durmiš
Đurđica Babić-Naglić
Nadica Laktašić-Žerjavić
Iva Žagar
Porin Perić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Sindrom bolnog ramena u ultrazvučnoj ambulanti

Sonographic examination of painful shoulder syndrome

Sindrom bolnoga ramena predstavlja heterogenu skupinu bolesti i jedan je od najčešćih problema u svakodnevnoj kliničkoj praksi u fizijatrijsko-reumatološkoj ambulanti. Cilj rada bio je utvrditi učestalost pojedinih ultrazvučnih entiteta u bolesnika sa sindromom bolnoga ramena.

U radu smo prikazali 72 bolesnika s kliničkom dijagnozom bolnoga ramena kojima smo kliničkim pregledom utvrdili kliničku dijagnozu ovisno o zahvaćenoj strukturi ramena (npr. patologija rotatorne manšete, tendinitis duge glave bicepsa, subakromijalni/subdeltoidni burzitis, adhezivni kapsulitis i slično). Potom je svim bolesnicima učinjena ultrazvučna (UZV) pretraga ramenoga zgloba te dodatno utvrđena patologija zahvaćenih struktura ramena (npr. tendinoza rotatorne manšete, ruptura rotatorne manšete, tendinitis duge glave bicepsa, subakromijalni/subdeltoidni burzitis). Ultrazvučna pretraga učinjena je na standardni način u sjedećem položaju bolesnika korištenjem linearne sonde od 5-13 MHz na aparatu Logiq e (General Electric, godina proizvodnje 2009). Istraživanje je provedeno od 1. siječnja do 15. kolovoza 2013. godine u ultrazvučnoj ambulanti Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb.

Žene su bile zastupljenije u ispitivanju (62,5%) od muškaraca (37,5%). Prosječna životna dob iznosila je 53,3 godine (SD 14,7), a prosječna duljina trajanja tegoba 8,3 mjeseci (SD 10,0). Podaci o kliničkom statusu bili su do-

stupni za 53 bolesnika. Temeljem kliničkog pregleda postavljena je sumnja na slijedeće kliničke sindrome: subakromijalni sindrom sraza 20,8%, adhezivni kapsulitis ("smrznuto rame") 9,4%, tendinitis duge glave bicepsa 5,7% i osteoartritis akromioklavikularnog zgloba 1,9%. Najučestaliji ultrazvučni nalazi bili su: intratendinozni kalcifikat (51,4% bolesnika) i tendinoza rotatorne manšete (40,3%), a 14 osoba (19,4%) imalo je djelomičnu rupturu tetiva rotatorne manšete, od toga 11 u području supraspinatusa, 3 u području supskapularisa te 1 u području infraspinatusa. Utvrdili smo i 1 rupturu tetive duge glave bicepsa. Tijekom UZV pregleda nađene su degenerativne promjene akromioklavikularnog zgloba u 16,7% bolesnika, oštećenja glave humerusa u 12,5% i subakromijalni/subdeltoidni burzitis u 12,5%. Intraartikularni izljev u glenohumeralni zglob imala su samo 2 bolesnika (2,8%). U 15 osoba (20,8%) ultrazvučnim pregledom nije dokazan patološki supstrat.

Najveći udio u ultrazvučno detektiranoj patologiji ramena predstavljaju promjene tetiva rotatorne manšete u smislu kalcifikata, tendinoze i djelomične rupture. Više od petine bolesnika upućenih na pregled imalo je u potpunosti uredan ultrazvučni nalaz. Dijagnostički ultrazvuk ramenoga zgloba pokazao se kao korisna dopuna kliničkom pregledu u sindromu bolnoga ramena.

Ključne riječi: sindrom bolnog ramena, ultrazvučna dijagnostika

Nadica Laktašić-Žerjavić
Porin Perić
Nikolino Žura
Marija Jovanovac
Narcisa Mandić-Cafuta
Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Terapijski ultrazvuk u liječenju simptomatskog kalcificirajućeg tendinitisa ramena

Ultrasound therapy in treatment of symptomatic calcific tendinitis of the shoulder

Cilj rada bio je utvrditi učinkovitost terapijskog ultrazvuka (UZV) u liječenju simptomatskog kalcificirajućeg tendinitisa ramena.

Uključeno je 10 bolesnika sa simptomatskim i ultrazvučno potvrđenim kalcificirajućim tendinitisom supraspinatusa. Ukupno 5 žena i 5 muškaraca dobi - median 56 godina (raspon 33-66 godina), trajanja simptoma prije početka terapije - median 4,5 mj. (raspon 0,25-12 mjeseci). Svi ispitanici primili su ukupno 20 aplikacija terapijskog UZV (5 puta tjedno tijekom 4 tjedna) na tetivu supraspinatusa u položaju adukcije i unutarnje rotacije u ramenu trajanja 10 minuta, frekvencije 1 MHz, intenziteta 1,5 w/cm², sondom površine 5 cm² pomoću aparata Sonoplus 490, proizvođača Enraf Nonius Nizozemska. Uz terapijski UZV provedena je individualna medicinska gimnastika sa ciljem uspostavljanja urednog opsega pokreta u ramenu i mišićne snage. Prije i nakon provedene terapije UZV izmjerena je bol u ramenu prema vizualnoj analognj skali (VAS 0-10), snaga mišića ramena manualnim mišićnim testom (MMT 0-5), te aktivna i pasivna pokretljivost ramena u stupnjevima. Svim ispitanicima učinjen je i ultrazvučni pregled ramena prije početka terapije te po završetku terapije pomoću aparata LOGIQ e proizvođača General Electric sondom frekvencije 12 MHz uz procjenu veličine kalcifikata u tetivi supraspinatusa (cm²). Razina statističke značajnosti postavljena je na p<0,05.

Po provedenoj fizikalnoj terapiji došlo je do statistički značajnog umanjenja boli u ramenu [VAS bol ±SD vs VAS bol kontrola ±SD; 6,5 ±3,33 vs 1,65 ±1,86 (p<0,001; 95%CI; 2,79 do 6,90)], statistički značajnog povećanja snage mišića supraspinatusa [MMT ±SD vs MMT kontrola ±SD; 4,10 ±0,74 vs 4,80 ±0,42 (p=0,010; 95%CI; -1,18 do -0,22)], statistički značajnog povećanja aktivne pokretljivosti u ramenu [aktivno abdukcija ±SD vs aktivno abdukcija kontrola ±SD; 115,50 ±55,99 vs 159,00 ±33,15 (p=0,007; 95%CI; -71,51 do -15,48)] i statistički značajnog povećanja pasivne pokretljivosti u ramenu [pasivno abdukcija ±SD vs pasivno abdukcija kontrola ±SD; 125,50 ±46,81 vs 163,00 ±30,20 (p=0,120; 95%CI; -64,65 do -10,35)]. Na provedenu fizikalnu terapiju došlo je i do smanjenja veličine kalcifikata u tetivi supraspinatusa, no to smanjenje nije bilo statistički značajno što se najvjerojatnije može povezati s malim uzorkom ispitanika [površina kalcifikata ±SD vs površina kalcifikata kontrola ±SD; 2,23 ±2,51 vs 0,62 ±0,51 (p=0,086; 95%CI; -0,29 do 3,50)].

Fizikalna terapija učinkovita je u liječenju simptomatskog kalcificirajućeg tendinitisa supraspinatusa. Terapijski ultrazvuk može pomoći u resorpciji kalcifikata. Rezultate je potrebno potvrditi na većoj skupini bolesnika.

Ključne riječi: fizikalna terapija, rame, tendinopatija, dijagnostički ultrazvuk

Davorin Šakić
Vjekoslava Amerl Šakić
Vesna Potočki Rukavina
Goran Prodanović

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Medijalni i lateralni epikondilitisi lakta u ambulanti fizijatra kroz godinu dana

Medial and lateral epicondylitides of elbow in the outpatient physiatrist through a year

Medijalni i lateralni epikondilitis svrtavamo u sindrome prenaprezanja. Često uzrokuju bol i nesposobnost za rad bolesnika, te se zbog toga javljaju liječniku primarne zdravstvene zaštite, fizijataru, ortopedu i reumatologu. U prospektivnoj studiji od 1.1.2012. do 31.12.2012. istražili smo prevalenciju epikondilitisa lakta u 4859 pregleda u jednoj fizijatrijskoj ambulanti KB Dubrava po spolu, dobi, dominantnoj ruci i metodama liječenja kojima je ispitanik bio podvrgnut. Naročito je utvrđeno korištenje topičkih i sistemskih lijekova, fizikalne terapije i na kraju zadovoljstvo liječenjem prije pregleda fizijatra. Usporedili smo navedene varijable prema vrsti epikondilitisa. Broj epikondilitisa može biti različit od broja bolesnika, jer isti bolesnik može imati i medijalni i lateralni epikondilitis, odnosno isti / npr. medijalni / epikondilitis na lijevoj i desnoj ruci. U 4 ispitanika je dijagnosticiran

obostrani epikondilitis na jednoj ruci. Lateralni epikondilitis na obje ruke istovremeno imalo je 5 ispitanika, a medijalni 2 ispitanika. Stoga smo se odlučili za jedan i to najbolji kod prvog pregleda epikondilitis kod ukupno 77 ispitanika, 31 muškarca i 46 žena.

U ovom istraživanju ustanovili smo prevalenciju lateralnog epikondilitisa od 1,21%, a medijalnog 0,37% pregledanih u 2012. godini. Prevalencija se ne razlikuje po spolu, dok je u dobi nakon 45. godine veća, te se naši rezultati ne razlikuju od sličnih u svijetu.

U naših ispitanika lateralni epikondilitis je statistički značajno ($p < 0,05$) češći na dominantnoj ruci, kod starijih od 46 godina, te su nezadovoljniji liječenjem od medijalnog, mada je lateralni znatno češće ($p < 0,01$) liječen fizikalnom terapijom.

Cljučne riječi: epikondilitis lakta, medijalni, lateralni

Melita Uremović¹
Lidija Fumić-Dunkić²
Renata Budić³

¹Odjel za studij fizioterapije
Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru

²Ambulanta za liječenje boli
Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

³Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

Križbolja - sindrom m. piriformisa - prikaz bolesnice

Low back pain - m. piriformis syndrome - a case report

Lumbalni bolni sindrom je skup simptoma različite etiologije koji se predstavljaju bolovima na prijelazu lumbalnog u sakralni dio kralježnice. On je jedan je od najučestalijih zdravstvenih problema i najčešći uzrok izostanka s posla. Procjenjuje se da 80% populacije tijekom života, bar jednom, osjeti bol u području lumbalnog dijela kralježnice, koja recidivira u najmanje 50% bolesnika. Uz degenerativne i strukturalne promjene kralježnice jedan od uzroka bolova može biti i sindrom m. piriformisa kod kojeg dolazi do iritacije ili kompresije proksimalnog dijela ishijadičnog živca, n. ischiadicusa, u području njegovog prolaska kroz ili u blizini m. piriformisa. Posljedica je duboka bol u glutealnoj regiji koja se širi kroz cijelu dužinu noge i pojačava prilikom unutarnje rotacije kuka. Prilikom postavljanja dijagnoze potrebno je MR-om i EMNG-om utvrditi pravi uzrok bolova u križima, odnosno isključiti postojanje diskus hernije. Ključno liječenje je kinetoterapija, odnosno provoditi vježbe istezanja m. piriformisa i jačanje glutealne muskulature i izbjegavati aktivnosti koje pojačavaju bolove.

Cilj rada bio je prikazati interdisciplinarno liječenje u bolesnice u koje je tek nakon tri godine ustanovljen uzrok bolova i nakon toga je provedeno ciljano liječenje, čime su bolovi značajno regresirali.

Bolesnica u dobi od 51 godina liječila se tri godine pod dijagnozom lumbalnog bolnog sindroma i lijevostrane ishialgije. Tegobe su započele nakon pada na ledu s bolovima u križima uz ponekad "šetajuće" bolove u lijevoj nozi, bez jutarnje ukočenosti. Karakter boli je bio

tupa bol, VAS u pokretu bio je 9, a u mirovanju 7, fleksija lumbalne kralježnice 45°, ekstenzija 15°, laterofleksija u lijevo 15° i u desno 15°, Lasegue lijevo pozitivan kod 75°, dorzifleksija i plantofleksija prstiju simetrične, senzibilitet nogu očuvan. MR slabinske kralježnice učinjen 2010. i 2011. godine u Zavodu za radiologiju KBC Sestre Milosrdnice pokazao je početne degenerativne promjene bez vidljivih hernijacija diska ili disko-radikularnog konflikta. EMNG donjih ekstremiteta, učinjen u dva navrata 2010. i 2011. godine, na Klinici za neurologiju KBC Sestre Milosrdnice pokazao je blago radikularno oštećenje L5 korijena lijevo. Laboratorijski testovi 2011. i 2012. godine - WR - Waller-Rose, RF - reumatoidni faktor, Latex RF i CRP-negativni.

MRI neurografija zdjelice 9.11.2012. učinjena u Londonu utvrđuje sindrom m. piriformisa lijevo.

U početku je liječena medikamentozno NSAR (izo-butil-propan-fenolskom kiselinom), provedena je stacionarna i ambulantska fizikalna terapija bez poboljšanja. Zbog perzistiranja bolova upućena je u ambulantu za bol KB Sestre Milosrdnice gdje je liječena tramadolom, medrolom i antidepressivima, bez subjektivnog poboljšanja. Nakon toga su u terapiju uvedeni opioidi uz pregabalina uz paravertebralne blokade. 2012. liječena je u Bolnici Sv. Katarina u Zaboku anestezijom lijevog sakroilijakalnog zgloba u kombinaciji s analgeticima nakon čega je došlo do pogoršanja bolova. Zbog depresivnih poremećaja te iscrpljenih prilagodbenih sposobnosti liječena je u psihijatra supotom i antipsihoticima.

Nakon neurografije zdjelice u 12. mjesecu 2012. započeto je kontinuirano provođenje ciljane kineziterapije primjenom vježbi istezanja m. piriformisa, jačanja glutealne i paravertebralne muskulature te povremena primjena UZ-a. Uz to je nastavila provoditi liječenje u ambulati za bol vrlo niskim dozama pregabalina i opioda, liječenje u psihijatru više nije bilo potrebno.

Bolovi u križima su znatno su smanjeni, povremeno iradiraju u lijevu nogu; VAS u kretanju 4, a u mirovanju 2; fleksija slabinske kralježnice 60°, ekstenzija 20°, laterofleksija u lijevo 20°, a u desno 25°.

Vrlo je važno prije nego se započne s rehabilitacijskim tretmanom utvrditi koji je pravi uzrok lumbalnog bolnog sindroma. Individualna kineziterapija je najvažnija u rehabilitaciji osoba koje imaju bolove u slabinskoj kralježnici. Program vježbi treba započeti odmah čim regrediraju bolovi, a vježbe se propisuju ovisno o oštećenju koje je uzrok bolova, kao i o nizu drugih faktora kao što je životna dob, kondicija bolesnika, pridružene bolesti.

Ključne riječi: lumbalni bolni sindrom, sindrom m piriformis, interdisciplinarno liječenje

Sindrom bolne prepone - prikaz bolesnika

Groin pain syndrome - a case report

Sindrom bolne prepone karakteriziran je s boli u donjem dijelu trbušnog zida i/ili na mjestu hvatišta aduktorne muskulature natkoljenice na preponsku kost. Nastaje zbog nesrazmjera mišića trbušne stijenke i mišića donjih ekstremiteta, nejednakog opterećenja svih hvatišta u području simfize i prepone. Ozljede mogu biti u smislu istegnuća samog mišića, djelomične rupture, pa sve do kroničnih upalnih procesa na prijelazu mišića u tetive ili njenom hvatištu za kost.

U 21-godišnjeg muškaraca koji nije sportaš, u 2. mjesecu 2012. godine, pojavili su se bolovi u donjem dijelu abdomena, a nakon intenzivnog vježbanja sklekova. Kirurg je posumnjao na tendinitis m. rektus abdominis. RTG zdjelice je bio uredan, a UZV-om, kojim nije nađeno znakova rupturu trbušne stijenke, je dijagnosticiran konkretno u desnom bubregu. Bolovi su se nakon dužeg stajanja i nošenja tereta pojačali, a u 4. mjesecu iste godine urolog je registrirao proširen desni ingvinalni kanal i varikokelu lijevo. MR zdjelice (6. mj. 2012.) nije pokazala znake ošte-

ćenja mišića. Kako se bolesnik žalio na bolove suprapubično, postavljena je dijagnoza osteitis pubis i preporučuju fizikalnu terapiju. U tom smislu je bio i nalaz RTG pubične kosti (8. mj. 2012.), ali MR pubičnih kostiju (9. mj. 2012.) nije pokazala znakove osteitisa, a nađena je sitna subkortikalna cista lijeve pubične kosti, dok su aduktori bili uredni. U 11. mjesecu 2012. zbog bolova u lijevoj strani prepone bolesnik je jedan mjesec mirovao, te nije mogao ni stajati niti hodati bez tegoba. Bolno mu je bilo hvatište aduktora lijevo uz osjećaj pečenja u području simfize. Primio je Depo Medrol 40 mg uz hvatište lijevog aduktora. U 12. mjesecu kontrola urologa zbog nespecifičnih bolova u perineumu i simfizi. Nastavio je s kinezoterapijom, postepeno se pojačavao intenzitet vježbanja i kroz iduća tri mjeseca došlo je do regresije simptoma.

Ovaj prikaz bolesnika pokazuje kako je teško postaviti ispravnu dijagnozu u bolesnika s bolnom preponom te odabrati adekvatnu terapiju.

Ključne riječi: sindrom bolne prepone, prikaz bolesnika

Mario D. Cordero¹
Ognjen Čulić²

¹Departamento Citología e Histología Normal y Patológica
Facultad de Medicina • Universidad de Sevilla • Spain

²Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Fibromijalgija - terapijski učinak koenzima Q10

Fibromyalgia - therapeutic effect of coenzyme Q10

Fibromijalgija je kompleksan poremećaj za kojeg se procjenjuje da pogađa i do 5% svjetske populacije. Patofiziološki mehanizmi ovog poremećaja su slabo istraženi. Farmakološke terapije koje se trenutno koriste su vrlo ograničene učinkovitosti.

Koenzim Q10 ima kritičnu ulogu u mitohondrijskoj proizvodnji ATP-a. On također regulira mitohondrijsku permeabilnost i stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS). Mitohondrijska disfunkcija te manjak koenzima Q10 praćen mitohondrijskom disfunkcijom su opisani djelovi patofiziološkog mehanizma u fibromijalgiji.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom istraživanju, provedenom na 20 bolesnika s fibromijalgijom, istražen je utjecaj koenzima Q10 koji se primijenjen kao dodatak prehrani (300 mg dnevno). Praćeni su klinički važni parametri fibromijalgije kao što su Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) te njegove podkategorije kao što su stupanj boli određen pomoću i razina umora, ukočenost, depresija, tjeskoba. Izmjereni su i biokemijski važni parametri za koje je poznato da su promijenjeni u fibromijalgiji. Nakon 40 dana pokazano je značajno kliničko poboljšanje (smanjenje FIQ-a od 52%, $p < 0,001$) smanjenje razine boli ($p < 0,001$) te umora ($p < 0,01$). Statističko

značajno smanjenje je zamjećeno i u visual analogue scale (VAS) ($p < 0,01$) te broju osjetljivih točaka ($p < 0,01$).

Na molekularnoj razini je utvrđeno da je uzimanje koenzima Q10 induciralo povećanje mitohondrijske biogeneze, kao i uravnoteženje ekspresije antioksidativnih enzima (CuZnSOD i MnSOD). Ekspresija proupalnih citokina (IL-6, IL-8, TNF- α) koja je povećana u fibromijalgiji, je nakon tretmana koenzimom Q10 bila također normalizirana. Ekspresija gena važnih za mitogenezu (PGC-1 α , TFAM, NRF1) koji su smanjeno eksprimirani kod bolesnika s fibromijalgijom je nakon tretmana s koenzimom Q10 dovedena na razine izmjerene kod zdravih ispitanika. U fibromijalgiji smanjena ekspresija i aktivacija (fosforiliranost) AMP kinaze (AMPK) tretmanom s koenzimom Q10 je vraćena na normalnu razinu.

Zaključno, u ovom kliničkom pokusu na relativno malom broju bolesnika pokazali smo pozitivan učinak koenzima Q10 na klinički važne komponente fibromijalgijskog sindroma. Opisani klinički i biokemijski učinci su dobra početna točka za studije na većem broju ispitanika kao i za razmišljanja o mogućim novim terapijskim rješenjima za fibromijalgiju.

Ključne riječi: fibromijalgija, terapija koenzimom Q10

Frane Grubišić¹
Simeon Grazio¹
Đurđica Babić-Naglić²
Jadranka Morović-Vergles³
Branimir Anić⁴
Tatjana Kehler⁵
Srđan Novak⁶
Porin Perić²
Marino Hanih⁷
Ana Gudelj Gračanin³
Nikolina Ljubičić-Marković⁸

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

⁴Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

⁵Thalassotherapia Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
bolesti srca, pluća i reumatizma

⁶Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

⁷Opća bolnica "Dr Josip Benčević" ♦ Slavonski Brod,

⁸Djelatnost za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Opća županijska bolnica Vukovar

Učinkovitosti i sigurnosti primjene TNF- α inhibitora u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i totalnom spinalnom ankilozom u Hrvatskoj - jednogodišnje praćenje

Efficacy and safety of TNF- α inhibitors use in patients with ankylosing spondylitis and total spinal ankylosis in Croatia - a one-year follow-up

Bolesnici koji razviju totalnu spinalnu ankilozu (TSA) podložniji su funkcionalnoj onesposobljenosti, ali i većem riziku ozbiljnijih komplikacija bolesti (npr. osteoporotski prijelomi, deformacije kralježnice). Osim toga, mogu imati znakove i simptome aktivnog ankilozantnog spondilitisa. Cilj rada bio je ocijeniti učinkovitost i sigurnost primjene svih TNF- α blokatora kod bolesnika sa AS i TSA. Primarni ishod: dostizanje ASAS 20 (the Assessment in AS International Working Group criteria for 20% improvement) u 12. i 52. tjednu primjene lijeka. Vrsta istraživanja: opservacijsko, multicentrično.

Trideset bolesnika (26 muškaraca, 4 žene, prosječne životne dobi $49,2 \pm 11,6$ godina) s ankilozantnim spondilitisom dijagnosticiranim na temelju modificiranih NY kriterija iz 1987. godine i aktivnom bolesti (BASDAI ≥ 4) uključeno je u ovo istraživanje. Svi bolesnici s dijagnozom AS i TSA su regrutirani iz kliničkih baza podataka sedam različitih reumatoloških odjela u Hrvatskoj. Liječenje TNF- α inhibitorima indicirano je na temelju smjernica Hrvatskog reumatološkog društva iz 2007. godine i odobreno je od strane Povjerenstva za lijekove nadležnih zdravstvenih ustanova. Devetnaest je ispitanika bilo

na terapiji adalimumabom, devet ispitanika etanerceptom, a po jedan ispitanik na terapiji golimumabom odnosno infliximabom. U istraživanju je korišten strukturirani upitnik koji sadržava demografske i kliničke podatke. Srednje vrijednosti slijedećih varijabli su evaluirane u na početku liječenja, u 12. i 52. tjednu praćenja: funkcija (BASFI), aktivnost bolesti (BASDAI), bolesnikova i liječnikova globalna procjena aktivnosti bolesti na vizualnoj analognoj skali, te ukupni intenzitet križobolje i umora na (na 10 cm vizualnoj analognoj skali - VAS). Rezultati učinkovitosti i sigurnosti primjene lijekova deskriptivno su prikazani.

Prosječna dužina trajanja bolesti je $18,7 \pm 12,4$ godine. Dvadeset osam bolesnika je HLA-B27 pozitivno. Nakon 3 mjeseca liječenja, ASAS20 je postiglo 29/30 bolesnika, a nakon 12 mjeseci liječenja 23/30 bolesnika. Prosječne vrijednosti pojedinačnih analiziranih varijabli na početku liječenja su bile slijedeće: BASFI $6,79 \pm 1,18$, BASDAI $6,42 \pm 1,15$, ukupni intenzitet boli $7,23 \pm 1,36$, bolesnikova globalna procjena aktivnosti bolesti $7,33 \pm 1,63$, liječnikova globalna procjena aktivnosti bolesti $7,45 \pm 1,26$, intenzitet umora $6,67 \pm 1,65$. U

usporedbi sa inicijalnim vrijednostima, uočeno je statistički je značajno poboljšanje u domeni funkcije (BASFI) i aktivnosti bolesti (BASDAI) nakon 12, odnosno 52 tjedna primjene TNF- α antagonista: BASFI ($3,4 \pm 1,53$ odnosno $2,85 \pm 1,57$) i BASDAI ($2,96 \pm 1,67$ odnosno $2,01 \pm 1,41$). Statistički značajno poboljšanje uočeno je na nakon 12. odnosno 52. tjedna liječenja i u ostalim promatranim domenama: ukupna bol ($3,53 \pm 1,91$ odnosno $1,78 \pm 1,11$), bolesnikova globalna procjena aktivnosti bolesti ($3,27 \pm 1,78$ odnosno $2,50 \pm 1,84$), liječnikova globalna procjena aktivnosti bolesti ($3,5 \pm 1,87$ odnosno $2,31 \pm 1,72$) i intenzitet umora ($2,97 \pm 2,1$ odnosno $1,71 \pm 1,19$). Eritem na mjestu injiciranja lijeka imalo je 4 bolesnika, i to na početku liječenja. Ozbiljnih sistemskih neželjenih nuspojava nije bilo tijekom prvih 12 mjeseci primjene lijekova.

Inhibitori TNF- α su se u bolesnika s AS i TSA pokazali djelotvornim: značajno poboljšanje funkcije i smanjenje aktivnosti bolesti. U kohorti naših ispitanika nisu registrirane ozbiljnije sistemske nuspojave.

Ključne riječi: ankilozantni spondilitis, totalna spinalna ankiloza, TNF- α inhibitori, učinkovitost, sigurnost

Ines Doko¹
Frane Grubišić¹
Tomislav Nemčić¹
Valentina Matijević¹
Diana Balen¹
Velimir Šušak¹
Mirela Pešorda Pešić²
Nina Krklec³
Simeon Grazio¹

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

²Dom zdravlja Donji Miholjac

³Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske toplice

Usporedba broja bolnih i otečenih zglobova samoocjenom i ocjenom od strane liječnika u bolesnika s reumatoidnim artritismom - preliminarni rezultati

Comparison of the number of tender and swollen joints by self-assessment and physician assessment in patients with rheumatoid arthritis - preliminary results

Određivanje broja bolnih i otečenih zglobova je važno pri ocjeni aktivnosti bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritismom, te je to sastavni dio složenih indeksa koji se koriste u tu svrhu. S ciljem racionalizacije vremena u najčešće užurbanoj kliničkoj praksi postoji tendencija korištenja mjera ishoda zasnovanih na ocjeni bolesnika. Cilj ovog istraživanja je utvrditi podudarnost ocjene broja bolnih i otečenih zglobova od strane liječnika i bolesnika s reumatoidnim artritismom.

U istraživanju je bio uključen 31 konsekutivni bolesnik (28 žena i 3 muškarca; dob $60,37 \pm 10,87$ godina) na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC "Sestre milosrdnice" u Zagrebu s potvrđenom dijagnozom reumatoidnog artritisa. Bolesnici su zamoljeni da ocjene broj svojih bolnih i otečenih zglobova, a potom je isto učinio liječnik (na temelju 28 zglobova). Uz pomoć strukturiranog upitnika dobiveni su i ostali podaci: stupanj obrazovanja, bolesnikova i liječnikova globalna procjena, HAQ, SE, DAS28. Većina bolesnika je imala stupanj obrazovanja srednje stručne spre-

me (46,7%), prosječna vrijednost HAQ-a je bila 1,48, a DAS28 5,08. Značajnost korelacije je postavljena na razini 0,01.

Broj bolnih zglobova ocijenjen od strane bolesnika i od strane liječnika je bio 12,19 (raspon 0-28), odnosno 10,71 (raspon 0-26). Broj otečenih zglobova ocijenjen od strane bolesnika i od strane liječnika je bio 5,52 (raspon 0-26), odnosno 4,87 (raspon 0-23). Za oba para varijabli utvrđena je statistički značajna korelacija. U izračunima korelacije usklađenima prema stupnju obrazovanja, bolesnikovoj globalnoj ocjeni i HAQ-u, liječnikovoj globalnoj ocjeni, SE značajnost je perzistirala osim u slučaju broja bolnih zglobova uz usklađenje prema DAS28.

U našem uzorku bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom nađena je značajna korelacija između samoocjene i ocjene od strane liječnika u broju bolnih i otečenih zglobova (prema 28 zglobova). Rezultati predstavljaju temelj za istraživanje na većem uzorku bolesnika.

Glavne riječi: bol, oteklina, zglob, reumatoidni artritis, ocjena

Krešimir Rukavina
Mislav Cerovec
Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Trudnoća u bolesnice s reumatoidnim artritisom liječene metotreksatom i infliksimabom - prikaz bolesnice

Pregnancy in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab - a case report

Bolesnici u dobi od 23 godine postavljena je dijagnoza seronegativnog erozivnog artritisa te sumnja na preboljeli virusni hepatitis C uz trajno uredne transaminaze. Inicijalno je bolesnica liječena sulfasalazinom i malim dozama glukokortikoida uz dobar učinak. Bolest je u remisiji do 2001. godine, uz neredovite kontrole bolesnice u tom razdoblju. Od 2001. do 2009. godine nije kontrolirana u ambulanti Zavoda. U navedenom razdoblju bolesnici je dijagnosticirana intravenska ovisnost. Liječena je u zatvorenoj zajednici uz supstitucijsku terapiju metadonom do 2005. godine. U razdoblju bez kontrola samoinicijativno je prekinula terapiju RA. Bolesnica je bila dobrog općeg stanja, bez bolnih i otečenih zglobova uz mirne upalne parametre (DAS28 2,53), no radiološki se utvrdila značajna progresija artritisa, sada s pozitivnim RF i CCP. 2009. godine dijagnosticiran je hepatitis C - liječena je pegiliranim interferonom i ribavirinom uz dobar učinak i remisiju virusnog hepatitisa. Zbog jasne, ranije utvrđene radiološke progresije bolesti, sada uz pozitivan CCP, u listopadu 2010. godine započeto je liječenje metotreksatom 15 mg tjedno i metilprednizolonom. Uz navedenu terapiju bolest je bila u remisiji oko godinu dana, kada se stanje bolesnice pogoršava (DAS28 6,86). Zbog klinički trajno aktivne bolesti uz mirne do granično povišene parametre upale, te zbog radiološke progresije, u studenom 2011. godine postavi se indikacija za primjenu biološke terapije. U veljači 2012. godine bolesnica je primila prvu aplikaciju infliksimaba u dozi

od 3 mg/kg tjelesne težine, uz nastavak primjene metotreksata (15 mg tjedno) i metilprednizolona. Nakon treće aplikacije lijeka opaža se jasno kliničko poboljšanje uz DAS28 2,84, te se ciklusi provode u standardnom ritmu svakih 8 tjedana. Tijekom cijelog perioda liječenja bolesnica navodi redovite menstrualne cikluse. Prilikom kliničkog pregleda u veljači 2013. godine, prije 9. aplikacije lijeka, pregledom trbuha postavi se sumnja na trudnoću. Ginekološkim pregledom u Klinici za ženske bolesti i porode potvrdi se poodmakli graviditet (31. tjedan trudnoće). Prekinuta je primjena metotreksata i infliksimaba, uz nastavak liječenja prednisonom i analgeticima. U sklopu ginekološke obrade učinjen je fetalni ultrazvuk kojim se ne uočavaju malformacije fetusa. Početkom travnja 2013. godine bolesnica u 36. tjednu trudnoće kod kuće rađa zdravo muško dijete. Krajem svibnja 2013. godine pogoršanje aktivnosti bolesti, s bolovima u gotovo svim perifernim zglobovima, jutarnju zaočernost i blago povišene upalne parametre (DAS28 3,98). Zbog pogoršanja osnovne bolesti uz prethodno dobar odgovor na liječenje, u bolesnice je nakon ablaktacije nastavljena primjena infliksimaba, metotreksata i metilprednizolona. Po porodu je bolesnica primila 2 aplikacije lijeka (9. i 10. ciklus) uz metotreksat i metilprednizolon. Klinički odgovor je za sada dobar, no bolest je i dalje aktivna (DAS28 3,84).

Ključne riječi: reumatoidni artritis, metotreksat, infliksimab, trudnoća

Goran Šukara
Marija Bakula
Marko Barešić
Dubravka Bosnić
Mislav Cerovec
Miroslav Mayer
Mirna Sentić
Nada Čikeš
Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Zašto prekidamo terapiju biološkim lijekom - retrospektivna analiza 249 bolesnika tijekom 7 godina

Why do we terminate biologic therapy - a retrospective analysis of 249 patients during a 7-year period

Cilj rada bio je ustanoviti uzroke prekida biološke terapije u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenih biološkim lijekovima.

Analizirana je skupina bolesnika koji su liječeni različitim biološkim lijekovima u periodu od lipnja 2006. do kolovoza 2013. godine. U studiju je uključeno ukupno 249 bolesnika (142 bolesnika s reumatoidnim artritisom, 31 bolesnika s psorijatičkim artritisom, 63 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, 11 sa Stillovom bolesti te 2 bolesnika s drugim bolestima). U liječenju su primijenjeni: adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, tocilizumab i rituksimab. Ukupno 218 bolesnika primalo je jedan lijek, 22 bolesnika dva lijeka, 7 bolesnika primalo je 3 lijeka, a 2 bolesnika primala su ukupno 4 lijeka.

Terapija biološkim lijekom prekinuta je ukupno 86 puta u 66 bolesnika. Najčešći uzrok prekida bio je primarni ili

sekundarni izostanak učinka (38 prekida - 44,1%), potom različite nuspojave, dok su ostali uzroci bili rjeđi. Najčešće nuspojave koje su zahtijevale prekid liječenja bile su teže ili recidivirajuće infekcije (11 prekida - 12,7%). U 4 bolesnika terapija je prekinuta zbog tuberkuloze (4,6%). Alergijske reakcije bile su uzrok 8 prekida (9,3%). Među ostalim uzrocima najčešći su nesuradljivost bolesnika ili odbijanje daljnjeg liječenja (5 prekida - 5,8%) i trudnoća (4 prekida - 4,6%). Zbog postizanja remisije bolesti terapija je prekinuta u 4 bolesnika (4,6%). Zbog nedjelotvornosti liječenje biološkim lijekom je trajno prekinulo 9 bolesnika (10,4%). Nismo opazili povezanost primijenjenog lijeka s razlogom prekida.

Rezultati naše analize okvirno se poklapaju s do sada objavljenim i dostupnim statističkim analizama u drugim zemljama.

Ključne riječi: biološki lijekovi, uzroci prekida terapije

Ivan Padjen¹
Mislav Cerovec¹
Miroslav Mayer¹
Tanja Čorić²
Branimir Anić¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

²Hrvatski zavod za javno zdravstvo • Zagreb

Uzroci smrti 103 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom - retrospektivna analiza obrazaca za prijavu smrti bolesnika u Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2009. godine

Causes of death of 103 patients with systemic lupus erythematosus - retrospective analysis of patients' death certificates in Croatia from 2002 to 2009

Uzroci smrti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) uobičajeno se dijele na sljedeće skupine: (1) aktivnu bolest (SLE), (2) akutne kardijalne/kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje, (3) infekcije, (4) maligne bolesti i (5) ostale uzroke smrti. U našoj zemlji obrasci za prijavu smrti obavezno se popunjavaju za svakog preminulog bolesnika te su jednoobrazni način bilježenja uzroka smrti i ostalih podataka o preminulim bolesnicima.

Cilj nam je bio iz obrazaca za prijavu smrti (Statističkog izvještaja o smrti i Potvrde o smrti) retrospektivno analizirati uzroke smrti i ostale dostupne podatke o preminulim bolesnicima u Hrvatskoj kojima je SLE naveden kao jedan od uzroka smrti tijekom razdoblja od 2002. do 2009. godine.

Retrospektivno su analizirani obrasci za prijavu smrti svih bolesnika u Hrvatskoj preminulih u razdoblju od 2002. do 2009. u kojima je SLE naveden u popisu uzroka smrti. Uz osnovne demografske podatke analizirani su uzroci smrti bolesnika te su kategorizirani u skupine navedene u Uvodu. Također je identificiran broj bolesnika preminulih u

bolnici, u jedinici intenzivnog liječenja te broj bolesnika kojima je uzrok smrti utvrđen obdukcijom.

Ukupan broj bolesnika kojima je SLE naveden u popisu uzroka smrti u navedenom razdoblju je 103 (85 žena i 18 muškaraca). Dob bolesnika u trenutku smrti je $56,52 \pm 15,28$, u rasponu od 7 do 85 navršenih godina starosti. 48 od identificiranih 103 bolesnika je uključeno u bazu podataka Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju (40 žena i 8 muškaraca). Broj bolesnika preminulih u bolnici je 81, od toga 57 u jednom od četiriju velikih gradova (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek). Kod kuće je preminuo 21 bolesnik, a jedan bolesnik u ustanovi za kronični smještaj. U jedinici intenzivnog liječenja preminulo je 17 bolesnika. Obdukcija je provedena u 14 bolesnika.

U svih bolesnika je i smrt i uzroke smrti utvrdio liječnik. Kao najbrojnija skupina uzroka smrti identificirane su infekcije - 43/103 (41,75%). Slijede akutni kardijalni/kardiovaskularni ili cerebrovaskularni događaji 25/103 (24,27%). Maligna bolest je neočekivano kao uzrok utvrđena u tek jednog bolesnika (maligna neoplazma moz-

ga), pri čemu ista nije jedini uzrok smrti u navedenog bolesnika. Aktivna je bolest kao uzrok utvrđena u 14/103 (13,59%) bolesnika. U 8/103 (7,77%) bolesnika uzrok smrti je klasificiran u skupinu ostalih uzroka: u 6/8 bolesnika je kao uzrok smrti naveden završni stadij kronične bubrežne insuficijencije, u jednog bolesnika dekompenzacija ciroze jetre, a u jednog bolesnika diseminirana intravaskularna koagulopatija nedefiniranog uzroka. U čak 24/103 (23,30%) bolesnika iz obrazaca za prijavu smrti nije bilo moguće jasno razabrati uzrok smrti. U posljednjoj skupini bolesnika je kao uzrok smrti naveden samo SLE s ili bez kardiorespiratornog aresta, što onemogućuje jasnu klasifikaciju.

Analizom obrazaca za prijavu smrti infekcije i akutni kardijalni/kardiovaskularni i cerebrovaskularni doga-

đaji izdvojeni su kao najčešći uzroci smrti. Vjerodostojnost ovih nalaza narušena je razmjerno visokim udjelom bolesnika u kojih uzrok smrti nije moguće razabrati iz obrazaca za prijavu smrti, zbog oskudnog i nepotpunog popunjavanja istih obrazaca od strane liječnika koji utvrđuju smrt bolesnika.

Radi dobivanja potpunije slike o uzrocima smrti potrebno je identificirati preminule bolesnike praćene u sekundarnim i tercijarnim centrima kojima SLE nije naveden kao uzrok smrti u obrascima za prijavu. Sustavna identifikacija takvih bolesnika moguća je povezivanjem podataka iz bolničkih registara s podacima dostupnim javnozdravstvenim institucijama.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus (SLE), uzroci smrti, obrazac za prijavu smrti, bolnički registar

Jelena Stojanović
Ivan Padjen
Mislav Cerovec
Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Osobitosti tuberkuloze u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom

Characteristics of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus

Infekcije su važan uzrok pobolijevanja u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE). Razvoju infekcije pridonosi imunosupresija uslijed osnovne bolesti i njenog liječenja.

Cilj nam je bio retrospektivno analizirati osobitosti tuberkuloze (TBC) u bolesnika s dijagnozom SLE-a.

U bazi podataka bolesnika praćenih u Zavodu od 1978. godine utvrđeni su bolesnici kojima je postavljena klinička dijagnoza SLE-a. Unutar utvrđene skupine bolesnika izdvojeni su oni sa sumnjom na TBC ili s dijagnozom TBC-a prije ili poslije postavljanja dijagnoze SLE-a. Među izdvojenim bolesnicima identificirani su oni s postavljenom dijagnozom TBC-a nakon dijagnoze SLE. U konačnoj skupini analiziranih bolesnika opisane su osobine tuberkuloze i osnovne bolesti (SLE) te njihovog liječenja.

U bazi podataka bolesnika praćenih u Zavodu od 1978. godine utvrđeno je 1354 bolesnika s postavljenom kliničkom dijagnozom SLE-a. Od toga je u 76 bolesnika (67 žena i 9 muškaraca) postavljena sumnja na TBC ili dijagnoza TBC-a. U 15 bolesnika utvrđena je dijagnoza TBC-a nakon postavljanja dijagnoze SLE-a te su navedeni bolesnici potom analizirani. Dijagnoza TBC-a postavljena je u rasponu <1-13 godina od postavljanja dijagnoze SLE-a (medijan od 4 godine). Raspon brojeva ispunjenih klasifikacijskih kriterija Američkog društva za reumatologiju (ACR) je 2-8 (medijan od 5 kriterija). Raspon trajanja primjene sustavnih glukokortikoida (u 14/15 bolesnika) je 1-24 godine (medijan od 8 godina). Citostaticima je liječeno ukupno 8 od 15 bolesnika, od toga 6 bolesnika ciklofosfamidom, 5 azatioprinom, 2 bo-

lesnika ciklosporinom A. Kombinaciju dva ili više citostatika primilo je ukupno 5 bolesnika, i to 3 bolesnika ciklofosfamid i azatioprin te 2 bolesnika ciklofosfamid i ciklosporin A.

Najčešće sijelo TBC-a u analizirane skupine bolesnika su pluća (ukupno 12 bolesnika, 11 žena i 1 muškarac). Ostala sijela su limfni čvor (2 bolesnice), perikard (1 bolesnica), koža (1 bolesnica), sinovija (1 bolesnica) i larinks (1 bolesnica). U skupini analiziranih bolesnika nije bilo nepoznatih sijela TBC-a.

U terapiji TBC-a korišteni su rifampicin, izonijazid, etambutol, pirazinamid, streptomycin i ciprofloksacin. Za dvije bolesnice nije poznato kojom su antituberkuloznom terapijom (ATL) liječene. Dvoje bolesnika liječeno je jednim ATL-lijeekom (izonijazidom), 3 bolesnice liječene su dvama ATL-lijekovima (rifampicin i izonijazid), 6 bolesnica trima ATL-lijekovima (od toga 3 bolesnice rifampicinom, izonijazidom i etambutolom, 2 bolesnice rifampicinom, izonijazidom i pirazinamidom). U 1 bolesnice poznato je da je od ukupno 3 ATL dobivala samo izonijazid. Jedna bolesnica liječena je četiri ma ATL-lijekovima (rifampicin, izonijazid, etambutol i pirazinamid) i jedna bolesnica s čak 5 ATL-lijekova (rifampicin, izonijazid, etambutol, streptomycin i ciprofloksacin). Za 7 bolesnika nije poznato koliko je trajalo liječenje tuberkuloze. Ostalih 8 bolesnika liječeno je u rasponu od 6 do 48 mjeseci, medijan mjeseci liječenja je 15. U analizirane skupine bolesnika nije zabilježen smrtni ishod pripisiv tuberkulozi.

TBC predstavlja rijetku, ali važnu komplikaciju SLE-a. Pojavljuje se podjednako unutar i nakon 5 godina od di-

jagnoze SLE-a. U više od polovice bolesnika sa SLE-om oboljelih od TBC-a primjenjivani su citostatici radi postizanja imunospresije i liječenja osnovne bolesti. Raspodjela sijela TBC-a u bolesnika sa SLE-om odgovara raspodjeli sijela u općoj populaciji. Potreb-

no je provesti istraživanja na populacijskoj razini kako bi se utvrdio stvarni razmjer tuberkuloze u bolesnika sa sistemskim autoimunim bolestima u Hrvatskoj.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, tuberkuloza, citostatici, antituberkulotici

Ljiljana Smiljanić Tomičević
Dubravka Bosnić
David Ozretić
Mirna Sentić
Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Kada misliti na izolirani vaskulitis CNS-a u bolesnika s neurološkim smetnjama - prikaz bolesnika

When to think of isolated CNS vasculitis in patients with neurological disorders - a case report

Izolirani vaskulitis središnjeg živčanog sustava (CNS) je rijetka bolest koja predstavlja dijagnostički i terapijski izazov. Bolesnici imaju nespecifičnu kliničku sliku s učestalim neurološkim smetnjama poput glavobolje, encefalopatije i moždanog inzulata koje su jednake onima uzrokovanim infekcijom, tumorom ili okluzivnom vaskularnom bolešću. Također treba isključiti dijagnozu sustavne bolesti koja zahvaća živčani sustav. Dostupnim dijagnostičkim pretragama nije uvijek moguće postaviti točnu dijagnozu pa je ponekad potrebno učiniti i biopsiju mozga.

Bolesnica u dobi od 68 godina pregledana je u vanjskoj ustanovi zbog frontalne glavobolje i vrtoglavice u trajanju od nekoliko tjedana uz postupni razvoj slabosti lijeve polovice tijela. Primljena je u našu Kliniku teškog općeg stanja sa slikom akutnog lijevostranog cerebrovaskularnog inzulata uz visoke parametre upale. Učinjena

je lumbalna punkcija s urednim nalazom likvora, a MR mozga pokazala je demijelinizacijske promjene u obje hemisfere. Obrada je dopunjena cerebralnom angiografijom kojom su nađena karakteristična suženja krvnih žila intrakranijalno što je upućivalo na cerebralni vaskulitis. Započeta je terapija intravenskim glukokortikoidima uz pulsne doze ciklofosfamida uz koju je brzo došlo do znatnog kliničkog poboljšanja i regresije neuroloških ispada uz normalizaciju parametara upale u laboratorijskim nalazima.

U bolesnika s nejasnim neurološkim smetnjama prćenim povišenim parametrima upale potrebno je diferencijalno dijagnostički pomisliti i na izolirani vaskulitis CNS-a te učiniti kompletnu obradu, budući da rani početak liječenja može spriječiti ireverzibilne pa čak i smrtne ishode.

Ključne riječi: vaskulitis CNS-a

Gordana Ivanac¹
Mislav Čavka¹
Jelena Lončarević¹
Dubravka Srdoč¹
Melanie-Ivana Čulo²
Ana Gudelj Gračanin²
Ljubica Matijević-Mašić²
Joško Mitrović²
Boris Brkljačić¹
Jadranka Morović-Vergles²

¹Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Rezultati usporedbe STIR i T1 FS s kontrastnim sredstvom sekvencija kod magnetske rezonancije sakroilijakalnih zglobova

Comparative results of STIR and T1 FS with contrast medium sequence in magnetic resonance of sacroiliac joints

ASAS kriteriji za aksijalni i periferni spondiloartritis su prvi koji uključuju nalaze magnetske rezonancije (MR) sakroilijakalnih (SI) zglobova. Za dijagnozu sakroilijakalnog spondiloaritisa potrebna je prisutnost subhondralnog koštanog edema. Sinovitis, kapsulitis ili entezitis bez koštanog edema nije dovoljan za dijagnozu.

Cilj rada bio je usporediti short tau inversion recovery (STIR) sekvenciju s T1 fat sat (T1 FS) sekvencijom nakon primjene kontrastnog sredstva.

U istraživanje je uključeno 45 bolesnika koji su prezentirani na reumatološko-radiološkim sastancima te potom upućeni na MR SI zglobova u KB Dubrava. Snimanje je obavljeno na aparatu od 1,5 Tesla (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Njemačka). Retrospektivno su uspoređene dvije gore navedene sekvencije te su analizirane akutne upalne promjene prema ASAS kriterijima.

Osam od 45 bolesnika je ispunilo kriterije za dijagnozu sakroilijakalnog spondiloaritisa prema ASAS kriterijima. Od 8 pozitivivnih u sedmero se nije dobilo dodatne informacije s upotrebom kontrastnog sredstva. U jednog se bolesnika vidio sinovitis koji se nije prikazao na STIR-u, no osteitis se vidio na obje sekvencije.

U 44 od 45 bolesnika T1 FS s kontrastnim sredstvom nije dao dodatne informacije, a u jednog je bio vidljiv sinovitis no uz obostani osteitis koji je bio vidljiv na obje sekvencije. Na osnovu rezultata zaključujemo da je sama STIR sekvencija dovoljna za postavljanje vjerodostojne dijagnoze i kvantifikaciju akutnih upalnih promjena kod sakroilijakalnog spondiloaritisa. Stoga bi primjena samo STIR sekvencije pojednostavila pretragu, a ujedno smanjila i (nepotreban) rizik od posljedica primjenjenog kontrastnog sredstva.

Ključne riječi: MR, sakroilijakalni zglobovi

Kristina Kovač Durmiš¹
Đurđica Babić-Naglić¹
Ivana Pavlič-Renar²
Maja Baretić²
Porin Perić¹
Nadica Laktašić-Žerjavić¹
Iva Žagar¹

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

²Zavod za endokrinologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Tjelesna aktivnost bolesnika sa šećernom bolesti tip 1

Physical activity in patients with diabetes mellitus type 1

Šećerna bolest tip 1 je kronična bolest koja prvenstveno pogađa mlađu populaciju te uključuje kompleksne mjere liječenja edukacijom, dijetom, inzulinom i tjelesnom aktivnošću.

U istraživanju je sudjelovalo 28 bolesnika sa šećernom bolesti tip 1 obrađivanih u sklopu dnevne bolnice Zavoda za endokrinologiju. Razina tjelesne aktivnosti procijenjena je Međunarodnim upitnikom tjelesne aktivnosti (eng. *International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ) koristeći četiri dimenzije: tjelesna aktivnost na poslu, tjelesna aktivnost u prijevozu, kućanski poslovi i tjelesna aktivnost u slobodno vrijeme. Rezultati su prikazani u MET minutama tjedno kao kontinuirane varijable te klasifikacijom u 3 stupnja ukupne razine tjelesne aktivnosti (visoki, umjereni, niski).

Od ukupnog broja ispitanika 3 je isključeno zbog nepravilno ispunjenog upitnika te 1 zbog postojanja klinički značajnog funkcionalnog deficita donjih udova.

Prosječna dob ispitanika bila je 32,96 godina (SD 10,16), a prosječno trajanje bolesti 15,00 godina (SD 9,62). Od ukupnog broja analiziranih njih 9 (37,5%) imalo

je razvijene komplikacije osnovne bolesti. Najučestalija razina tjelesne aktivnosti bila je ona visokog stupnja (66,7%), zatim umjerenog (20,8%) i niskog stupnja (12,5%).

Medijan za pojedinačnu IPAQ dimenziju iznosio je 0,00 (0,00-21.600,00) za tjelesnu aktivnost na poslu; 297,00 (0,00-1.386,00) za tjelesnu aktivnost u prijevozu; 727,50 (0,00-9.180,00) za kućanske poslove te 678,00 (0,00-6.714,00) za tjelesnu aktivnost u slobodno vrijeme.

Medijan ukupne razine tjelesne aktivnosti bio je 9.065,00 MET minuta tjedno (594,00-20.604,00) za osobe muškog spola (N=12,50%) i 5.335,50 (0,00-22515,00) za osobe ženskog spola (N=12,50%) bez statistički značajne razlike među skupinama.

Značajna proporcija ispitanika sa šećernom bolesti tip 1 (87,5%) spada u skupinu visoko i umjereni tjelesno aktivnih osoba što pridonosi boljoj kontroli bolesti i sprečavanju kasnih komplikacija. Nema razlike u ukupnoj razini tjelesne aktivnosti među spolovima.

Ključne riječi: šećerna bolest tip 1, tjelesna aktivnost, međunarodni upitnik tjelesne aktivnosti

Šekib Sokolović
Samir Mehmedagić

Klinika za bolesti srca i reumatizma
Klinički centar Univerziteta Sarajevo ♦ Bosna i Hercegovina

Sindrom SAPHO

SAPHO syndrome

SAPHO sindrom karakteriše upalna bolest kostiju sa promjenama na koži od pustuloznih do promjena sličnih psorijazi. Ovaj sindrom prvobitno je opisan 1972. godine kao hronični rekurentni multifokalni osteomielitis. Nakon toga razni nazivi koristili su se za ovaj sindrom od sternokostoklavikularne hiperostoze, pustuloznog arthro-osteitisa i spondiloartropatije udružene sa aknama. Naziv SAPHO uveden je 1987. godine od strane Francuskog autora Chamota i predstavlja Sinovitis i Akne, Pustulozne kožne promjene, Hiperostozu i Osteitis. Autor Kahn i saradnici 1994. godine uvode 3 glavna kriterija za dijagnosu SAPHO sindroma: 1) Multifokalni osteomielitis sa ili bez kožnih promjenama; 2) sterilne akutne ili hronične inflamatorne zglobne promjene udružene sa pustularnim psorijatičnim pustulozama, aknama ili hiadradenitisom; 3) Sterilni osteitis udružen sa jednim kožnim promjenama. Prema Kahnu jedan od

ova 3 kriterija su dovoljna za dijagnozu SAPHO sindroma. Uzrok ovog sindroma je nepoznat, ali postoji genetska predispozicija sa pozitivnim HLAB27 testom radi čega su pojedini autori uklapali ovaj sindrom u spondiloartropatije. Incidenca i prevalenca ovog sindroma je još uvijek nepoznata.

Ne postoji specifična terapija. Primjenjuje se simptomatska terapija te kortikosteroidi, kolhicin, sulfasalazin i metotreksat kao bolest modificirajući lijekovi. Makrolidni antibiotici (azitromicin, klaritromicin) pokazali su se efikasnim radi svojih anti-inflamatornih i čak imunomodulirajućih efekata. Ostali antibiotici su kontraindicirani. Zapaženi rezultati primjećeni su sa kalcitoninom radi svojih osteotropnih efekata, smanjenu koštane inflamacije i bola te bisfosfonati, a u zadnje vrijeme i TNF- α biološki lijekovi.

Ključne riječi: SAPHO

Davorka Rosić
Gordana Kokanović
Zoja Gnjiđić

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

Giht i komorbiditet u polikliničkoj praksi

Gout and comorbidities in outpatient practice

Giht je čest oblik upalnog artritisa i zahvaća oko 2% populacije industrijskih zemalja. Prevalencija i incidencija je u stalnom porastu u zadnjem desetljeću. Starenje populacije, način prehrane, povećana konzumacija alkohola i fizička ne/aktivnost kao i komorbiditet doprinose porastu javljanja gihta. Češće se javlja u muškom spolu i u starijih, iako se prema epidemiološkim podacima javljanje u žena udvostručilo u zadnja dva desetljeća.

Danas je znanstveno dokazana povezanost hiperuricemije s drugim kroničnim entitetima kao kardiovaskularna bolest, hipertenzija, dijabetes, povišene masnoće ili kronična bubrežna bolest. Bolest je češća u pretilih osoba, odnosno u onih s metaboličkim sindromom. Oko 50% populacije s gihtom ima barem jednu od nabrojanih kroničnih bolesti. To može imati utjecaj na pojavnost bolesti, učestalost ataka gihta, odabir liječenja kao i terapijski odgovor, te funkcionalnu nesposobnost i kvalitetu života.

Ispitali smo učestalost i pojavnost komorbiditeta u 50 ambulantnih bolesnika koji su se javljali tijekom godine dana, od 1.06.2012. do 30.06.2013. u našu Polikliniku.

U ispitivanje je uključeno 50 bolesnika (32 M i 18 Ž) s postavljenom dijagnozom gihta ili hiperuricemije prema dijagnostičkim kriterijima iz 2010. godine. U svih je uzeta temeljita anamneza i pritom ispunjeni upitnici koji su statistički obrađeni. Za procjenu debljine korišten je indeks tjelesne mase (BMI) i standardna klasifikacija (<20 pothranjenost, 20-25 idealna tjelesna masa, 25-30 prekomjerna tjelesna masa i >30 pretilost).

Uključeno je 50 bolesnika (32 M/64% i 18 Ž/36%) koji su se javljali u ambulante Poliklinike s postavljenom dijagnozom gihta ili hiperuricemije. Bolest je u prosje-

ku trajala 3,7 godina. Prosječna životna dob iznosila je 64 godina (39-80).

Rezultati indeksa tjelesne mase (BMI) bili su: pothranjenih nije bilo, normalni BMI imala su 12/24% bolesnika, prekomjerni BMI 22/44% bolesnika, a pretilost se našla u 16/32% bolesnika.

Od lijekova inhibitor ksantin oksidaze - alopurinol (100-300 mg/dan) su uzimala 35/70% bolesnika, NSAR 30/60% bolesnika (indometacin, diklofenak, piroksikam) i druge lijekove 30/60% bolesnika pri čemu su najzastupljeniji bili peroralni antidijabetici, antihipertenzivi, diuretici i kardiotonici. Aspirin u dozi od 100 mg/dan primalo je 57% bolesnika. Četiri bolesnika liječeno je i selektivnim inhibitorom ksantin oksidaze - feboksostatom 80 mg.

Najčešće bolesti uz giht u naših bolesnika bile su: povišeni krvni tlak (u 36/72% bolesnika); dijabetes (u 20/40% bolesnika; tip 1 - 3/6%, a tip 2 - 17/34% bolesnika); bolesti srca (u 20/40% bolesnika, a IM u 6/12% bolesnika); nefrolitijaza (6/12% bolesnika); CVI (u 1/2% bolesnika); druge bolesti (hiperhosterolemija, hipertrigliceremija, TIA - u 25/50% bolesnika).

U 19 bolesnika (38%) bila je prisutna jedna kronična bolest, u 27 bolesnika (54%) dvije, a samo su 4 bolesnika (8%) bila bez kronične bolesti.

Naše istraživanje pokazuje da su giht i hiperuricemija češći u muškom spolu i starijoj životnoj dobi. Komorbiditet je nađen u >50% ispitanika i to najčešće kardiovaskularne bolesti, hipertenzija i dijabetes. Rezultati dokazuju da je potrebno individualno procijeniti rizik komorbiditeta i prevenirati neželjena zbivanja u ovih bolesnika.

Ključne riječi: giht, hiperuricemija, komorbiditet

Katica Boček²
Iva Žagar¹
Kristina Vujinović-Poduje³
Nadica Laktašić-Žerjavić¹
Đurđica Babić-Naglić¹

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

²Opća bolnica "dr. Ivo Pedišić" ♦ Sisak

³Opća bolnica Pula

Povezanost celijakije i reumatskih bolesti - prikaz bolesnica

Association of celiac disease and rheumatic diseases - case reports

Celijakija ili glutenska enteropatija je kronična autoimunska bolest od koje boluje 1% svjetske populacije, a prema recentnim epidemiološkim podacima vršak incidencije je u petom ili šestom desetljeću života. To je najčešća kronična bolest probavnog sustava u odrasloj dobi. Veliki broj bolesnika ostaje neprepoznat zbog šarolikosti izvancrijevnih manifestacija i nespecifičnih simptoma (artralgija, ataksija, dermatitis, neplodnost, osteoporoza). Karakteristična klinička slika malapsorpcijskog sindroma izražena je u dječjoj dobi zbog čega se bolest tada najlakše dijagnosticira. U Europi je omjer dijagnosticiranih i nedijagnosticiranih 1:5-13.

Sljedećih pet elemenata ključno je za provođenje dijagnostičkog postupka: klinička sumnja na celijakiju, serološki testovi (protutijela na tkivnu transglutaminazu, endomizijska IgA protutijela), patohistološka analiza biopata duodenuma, genska analiza DQ2DQ8-heterodimera i pozitivan klinički odgovor na bezglutensku prehranu. Isključni test je odsutnost DQ2DQ8-heterodimera, dok je za sigurnu dijagnozu postupak složeniji. Liječenje se provodi samo striktnom doživotnom bezglutenskom prehranom i tada je prognoza bolesti izvrsna.

Retrospektivno smo analizirali tri bolesnice sa celijakijom i reumatskom bolesti.

Prva bolesnica ima 32 godine. U dobi od 11 godina postavljena joj je dijagnoza juvenilne spondiloartropatije HLA B 27 poz. Medikamentozno liječena: NSAR, DMARD (SSZ, MTX), GLK u različitim dozama. Zbog gastričkih tegoba, osteoporoze i anemije po reumatologu postavljena sumnja na celijakiju. Dijagnoza celi-

jakije postavljena je na temelju: pozitivna antitijela na tkivnu transglutaminazu, nalaz biopata duodenuma koji upućuje na celijakiju. Nastavljena terapija GLK u niskim dozama, SSZ, Ca, vitamin D, NSAR p.p., uz bezglutensku dijetu.

Druga bolesnica ima 33 godine. Zbog crijevnih tegoba u dobi od 15 godina patohistološki je detektirana atrofijska crijevnih resica i od tada povremeno provodi bezglutensku dijetu. Zglobne tegobe unazad 18 mjeseci u vidu poliartritisa šaka i stopala. Dva mjeseca nakon toga na temelju kliničke slike i učinjene dijagnostičke obrade (poz. RF, anti CCP, RTG šaka i stopala), postavljena dg. RA te je započeto liječenje GLK u niskim dozama, te DMARD (MTX). Novonastala zglobna bolest uz od ranije poznate crijevne pobuđuje sumnju na manifestnu celijakiju. Preporučeno strogo provođenje bezglutenske dijetu što dovodi do regresije simptoma.

Treća bolesnica ima 22 godine. Obiteljska anamneza pozitivna na RA, bolesnica u kontroli radi poliartralgije i križobolje. Učinjenom reumatološkom obradom isključena upalna reumatska bolest. Nespecifične crijevne tegobe u vidu proljevastih stolica javljale su se intermitentno, učestalije oko 6 mj. Celijakija je dijagnosticirana prije 3 mjeseca: visoko pozitivna serologija na tkivnu transglutaminazu, dok je PHD nalaz biopsije želuca i duodenuma suspektan na celijakiju. Od izvancrijevnih simptoma izražene su bile i kožne promjene, te iregularan menstrualni ciklus.

Ni u jedne bolesnice nije evidentirana mišićna slabost, neuropatija, anksioznost ili depresija.

Poveznica celijakije i upalnih reumatskih bolesti nije još dovoljno istražena, ali kod nejasnih crijevnih i zglobnih tegoba, uz prisutnost anemije i osteoporoze, svakako treba

pomišljati na celijakiju kao mogući uzrok ili posljedicu.
Ključne riječi: celijakija, artralgiya, upalna reumatska bolest, anemija

Simeon Grazio¹
Frane Grubišić¹
Hana Skala Kavanagh¹
Ines Doko¹
Adelmo Šegota²

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

²Rovinj

ASAS indeks zdravlja - prijevod na hrvatski jezik i preliminarni rezultati razvoja specifične mjere za aksijalni spondiloartritis

ASAS Health Index - translation to Croatian language and preliminary results of developing an instrument specific for axial spondyloarthritis

ASAS indeks zdravlja (eng. *ASAS Health Index*) je upitnik temeljen na Međunarodnoj klasifikaciji funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF). Sadržava 17 pitanja koja se odnose na domene boli, emocionalnog funkcioniranja, spavanja, seksualnih funkcija, mobilnosti, brige o samom sebi, životu u zajednici i zaposlenju. Dodatno, 9 okolinskih čimbenika (eng. *Environmental Factors*) definira podršku/međusobne odnose, stavove i zdravstvene servise.

Cilj ovog rada, kao dijela međunarodnog projekta, bio je prevesti ASAS indeks zdravlja s engleskog na hrvatski jezik i provesti "terenski" test ocjene upitnika i odabira najvažnijih odrednica zdravlja.

Prijevod upitnika na hrvatski jezik je proveden prema međunarodno prihvaćenim standardima: prijevod, sinteza prijevoda, prijevod unatrag na originalni jezik, ocjena odbora stručnjaka i preliminarno testiranje u "terenskom" testu. "Terenski" test (prijevod upitnika i odabir elemenata najvažnijih za zdravlje) uključio je 20 bolesnika (8 muškaraca i 12 žena) s dijagnozom ankilozantnog spondilitisa (N=14) ili aksijalnog spondiloartritisa (N=6), koji su liječeni na Klinici za reumatologiju, fizikal-

nu medicinu i rehabilitaciju KBC "Sestre milosrdnice" u Zagrebu. Dob ispitanika je bila 49,79±8,715 godina, najčešći stupanj formalne edukacije bolesnika je bio završena srednja škola (60%), a 55% ih je bilo zaposleno.

Prijevod upitnika (HI i EF) se u "terenskom" testu pokazao odgovarajućim. Među pitanjima ASAS HI upitnika najviše se bolesnika složilo s navodom "Teško mi je dugo stajati (94,7%), a najmanje s navodom "Izgubio/-la sam interes za spolnim odnosom". U stupnjevanju značenja pojedinih elemenata upitnika za funkcioniranje i zdravlje najviše je bolesnika maksimalnu važnost dalo tvrdnji "Teško se koncentriram". Među okolinskim čimbenicima ispitanici su se najčešće složili s tvrdnjom "Liječenje moje reumatske bolesti oduzima mi dosta vremena".

Prijevod ASAS indeksa zdravlja na hrvatski jezik može se koristiti u kliničkoj praksi za bolesnike s ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom. Odabir najvažnijih odrednica zdravlja za bolesnike predstavlja dobru osnovu za daljnji diskriminacijski izbor, odnosno za razvoj mjere specifične za aksijalni spondiloartritis.

Ključne riječi: funkcija, spondiloartritis, upitnik, zdravlje

Simeon Grazio¹
Ines Doko¹
Ralph Zitnik²
Frane Grubišić¹

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

²SetPoint Medical ♦ Valencia ♦ CA ♦ United States

Elektrostimulacija vagalnog živca u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom - naši rezultati do 84. dana studije

Vagal nerve stimulation in the treatment of patients with rheumatoid arthritis - our results through day 84 of the study

Vagalni živac posreduje u "upalnom refleksu", mehanizmu kojim CNS regulira stečenu i urođenu imunost. Efrentna grana ovog refleksa, tzv. kolinergički protuupalni put (eng. *cholinergic anti-inflammatory pathway* - CAP), djeluje inhibitorno smanjujući otpuštanje medijatora upale. Električna stimulacija vagusa putem pokazala se učinkovitom u različitim akutnim i kroničnim upalnim bolestima i stanjima na životinjskim modelima, što ukazuje na njezinu moguću korist i u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima.

Cilj nam je bio prikazati rezultate učinka neurostimulacije vagalnog živca na kliničke i laboratorijske pokazatelje u 2 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom (RA) i nedostatnim odgovorom na metotreksat (MTX).

U sklopu otvorene međunarodne multicentrične studije uključeno je 8 bolesnika, a od toga 2 bolesnika (1 muškarac i 1 žena) na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC "Sestre milosrdnice" u Zagrebu. Nakon bazične probirne posjete bolesnicima je ugrađen Cyberonics VNS (eng. *vagus nerve stimulation*) sustav za električnu stimulaciju vagusa. Prilikom svakog posjeta evaluirani su broj bolnih i otečenih zglobova, liječnikova (PGA) i bolesnikova (PtGA) globalna ocjena, jačina boli (VAS), DAS28, HAQ upitnik te laboratorijske vrijednosti CRP-a, kao i odgovor na terapiju prema EULAR-u te ACR20, 50, i 70. Nakon prve stimulacije učinjene tijekom operativnog zahvata, 2 tjedna poslije izvršena je prva unutarbolnička stimulacija, a tjedan dana nakon toga (dan 7) bolesnici su

nastavili sa stimulacijama kod kuće do 28. dana kada je evaluiran EULAR odgovor. Na dan 42 uređaj je inaktiviran do 56. dana kada su stimulacije nastavljene.

Implantacija je u oba bolesnika protekla bez većih komplikacija te su stimulacije dobro podnošene. Općenito, bolesnica je pokazala dobar, a bolesnik umjeren terapijski odgovor. U oba naša bolesnika je od probirne vizite do 42. dana nastupio pozitivan učinak glede rezultata DAS28 (7,00 i 6,22 vs 4,03 i 2,13), kao i u PGA (70 i 53 vs 27 i 16), PtGA (48 i 43 vs 15 i 14), broja bolnih (26 i 28 vs 4 i 0) i broja otečenih zglobova (24 i 14 vs 8 i 2), jačine boli (72 i 87 vs 21 i 7), vrijednosti HAQ (2,25 i 2,25 vs 1,5 i 1,375), te razine CRP-a (23,8 i 5,58 vs 13 i 4,61). Po isključenju uređaja došlo je do pogoršanja DAS28 i VAS boli u oba bolesnika, da bi se po ponovnom uključanju pogoršanje nastavilo u bolesnice, a kod bolesnika došlo do poboljšanja u navedenim parametrima na dan 84. Naši rezultati su u skladu s onima sveukupnima u sklopu ove studije.

Vagalna neuralna stimulacija u liječenju bolesnika s aktivnim RA i nedostatnim odgovorom na terapiju MTX-om se pokazala učinkovitom u smanjenju kliničkih simptoma i pokazatelja upale. Prekid stimulacija je povezan s pogoršanjem, a ponovno uključanje s poboljšanjem glede parametara aktivnosti bolesti. Ovo je prva takva studija u svijetu, a istraživanje s većim brojem bolesnika će omogućiti bolji uvid u vrijednost ovog oblika terapije.

Glavne riječi: reumatoidni artritis, stimulacija vagalnog živca, liječenje

Mandica Vidović
Marija Perica
Lovro Lamot
Lana Tambić Bukovac
Miroslav Harjaček

Dječja bolnica Srebrnjak ♦ Zagreb

Mišićno-koštani ultrazvuk u praćenju učinkovitosti intraartikularne primjene infliksimaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom

Musculoskeletal ultrasound in monitoring efficacy of intraarticular infliximab therapy in juvenile idiopathic arthritis patients

Mišićno-koštani ultrazvuk (MKUZV) u pedijatrijskoj reumatologiji postaje sve češće korišten u procjeni sinovijalne hipertrofije prvenstveno zbog svoje jednostavnosti, ekonomičnosti i neinvazivnosti čime se nameće kao metoda izbora u praćenju težine bolesti i djelotvornosti terapije, posebno novih bioloških lijekova.

Svrha rada bila je procijeniti ulogu MKUZV u praćenju učinkovitosti intraartikularne primjene infliksimaba u djece s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA).

Infliksimab je intraartikularno primjenjen u sedmero bolesnika s JIA. Kod svih je dijagnoza JIA postavljena prema ILAR kriterijima i provedeno je liječenje prvom i drugom linijom lijekova (nesterodini protupalni lijekovi, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, glukokortikoidi sustavno i intraartikularno). Niti jedan bolesnik nije zadovoljio kriterije za primjenu biološke terapije, ali je bolest bila rezistentna na uobičajeno liječenje. Stanje bolesnika procjenjivano je mjesečno kliničkim pregledom (JADAS zbrojem - eng. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), broj otečenih zglobova, bolnih na palpaciju i ograničene pokretljivosti, procjena boli vizualnom analognom skalom (VAS) djeteta /roditelja), laboratorijskim testovima (SE, CRP) i MKUZV. Za svaki zglob

je učinjena procjena semikvantitativnim vrednovanjem prema OMERACT-u (0-III) u B-modu i Power-Doppleru (PD) te su rezultati izraženi kao ehografski zbroj (EZ). Svi bolesnici su imali aktivnu bolest.

Učinjen je MKUZV pregled prije liječenja koji je pokazao znakove sinovitisa III stupnja na B-modu i pojačani PD signal (3/3) kod svih bolesnika, uz povišen JADAS, VAS boli te vrijednosti SE i CRP-a. Mjesec dana nakon instilacije infliksimaba zamijećeno je kliničko i UZV poboljšanje, a nakon tri mjeseca UZV nalaz pokazuje sinovitis I stupnja, uz PD signal 0-1/3 i normalizaciju EZ kod svih bolesnika, uz poboljšanje JADAS-a, lokalnog kliničkog nalaza i laboratorijskih parametara (SE, CRP).

Postoje jasni klinički i laboratorijski pokazatelji učinkovitosti intraartikularne primjene infliksimaba u djece sa mono-/oligoartikularnim oblikom JIA koja su rezistentna na uobičajenu terapiju. Ovom pilot studijom potvrđena je uloga MKUZV kao osjetljive i jednostavne metode u praćenju upalnih promjena na zglobovima i procjene učinkovitosti intraartikularne primjene infliksimaba kod pedijatrijskih bolesnika.

Ključne riječi: juvenilni idiopatski artritis, mišićno-koštani ultrazvuk, infliksimab

Mandica Vidović
Marija Perica
Lovro Lamot
Maja Zaninović
Lana Tambić Bukovac
Miroslav Harjaček

Dječja bolnica Srebrnjak ♦ Zagreb

Probiotik VSL-3 kao adjuvantna terapija u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritisom

Probiotic VSL-3 as adjuvant therapy in patients with undifferentiated spondyloarthritis

Fekalni kalprotektin (FK), neutrofilni protein pripadnik skupine proteina S100 sve se češće koristi u kliničkoj praksi kao pokazatelj crijevne upale. Povišene vrijednosti FK nastaju zbog migracije neutrofila u lumen crijeva kroz upaljenu mukozu. S obzirom da je subklinički oblik upale prisutan u crijevima bolesnika s spondiloartritisom, FK se nameće kao potencijalni, neinvazivni biomarker upale. Uzimanje probiotika VSL-3 utječe na vrijednosti kalprotektina u stolici, pridonoseći remisiji bolesnika s upalnom bolesti crijeva. Postavlja se pitanje djelotvornosti istog probiotika u smanjivanju aktivnosti bolesti u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritisom.

U 16 bolesnika s postavljenom dijagnozom juvenilnog spondiloartritisa (eng. *Enthesitis Related Arthritis* - ERA) prema ILAR kriterijima, a kojima je izmjerena povišena vrijednost kalprotektina u stolici, uveden je probiotik VSL-3 kao adjuvantna terapija. Bolesnici su primali standardnu terapiju nesteroidnim proutupalnim lijekovima i lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, dok su četiri bolesnika primala i biološku terapiju (2 adalimumab, 2 infliximab). Nitko od bolesnika nije imao gastrointestinalne tegobe koje bi govorile u prilog upalnoj bolesti

crijeva. Kako bi se pratila aktivnosti bolesti, svi su bolesnici ispunili BASFI i BASDAI upitnike te su izmjerene vrijednosti SE, CRP-a i FK (metodom Calprest ELISA) u tri navrata; pri uključanju u studiju, nakon mjesec te nakon 3 mjeseca uzimanja probiotika VSL-3.

Srednja vrijednost FK pri uključivanju u studiju bila je $52,32 \pm 11,22$ mg/kg (normalne vrijednosti < 50 mg/kg). Tri mjeseca po završetku uzimanja VSL-3 izmjeren je značajan pad vrijednosti FK ($15,68 \pm 8,32$ mg/kg, $p < 0,05$). Tijekom oba kontrolna pregleda koja su učinjena svim bolesnicima, zamijećeno je značajno smanjenje BASFI i BASDAI indeksa ($p < 0,01$ za oba indeksa).

Probiotik VSL-3 se sve češće opisuje kao učinkovita adjuvantna terapija u bolesnika s upalnom bolesti crijeva, no utjecaj probiotika na aktivnost bolesti u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritisom dosada nije istražena. Naši preliminarni rezultati pokazuju da uzimanje VSL-3 probiotika uz standardnu antireumatsku terapiju smanjuje aktivnost bolesti i poboljšavaju kliničko stanje bolesnika s ERA. Za potvrdu rezultata potrebno provesti istraživanje na većem uzorku bolesnika s ERA.

Ključne riječi: juvenilni spondiloarthritis, fekalni kalprotektin, probiotik VSL-3

Porin Perić¹
Kristina Kovač Durmiš¹
Đurđica Babić-Naglić¹
Marijana Pervan²
Nadica Laktašić-Žerjavić¹
Iva Žagar¹
Mirjana Kujundžić Tiljak³
Sanja Švarc Janjanin⁴

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb

³Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku
Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar"
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Jedinica samostalne djelatnosti fizikalne medicine i rehabilitacije
Opća bolnica "Dr. Tomislav Bardek" ♦ Koprivnica

Muskuloskeletni ultrazvuk šaka i stopala u bolesnika sa seropozitivnim poliartralgijskama - moguća uloga u promjeni terapijske odluke

Musculoskeletal ultrasound of hands and feet in patients with seropositive polyarthralgias - possible role in changing of treatment decision

Cilj rada bio je utvrditi ulogu dijagnostičkoga ultrazvuka (UZV) šaka i stopala u mogućoj promjeni terapijske odluke u bolesnika sa seropozitivnim poliartralgijskama.

Osamnaest bolesnika sa seropozitivnim poliartralgijskama prospektivno je podvrgnuto kliničkom pregledu, radiološkoj obradi i muskuloskeletnom UZV šaka i stopala. Ultrazvučnim pregledom obuhvaćeni su ručni zglobovi, svi metakarpofalangealni i proksimalni interfalangealni zglobovi šaka te svi metatarzofalangealni zglobovi. Praćeni su sljedeći parametri: sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, reumatoidni faktor u serumu, protutijela na ciklični citrulinirani peptid (anti-CCP protutijela), broj bolnih zglobova, ultrazvučna detekcija sinovitisa na sivoj i Power Doppler (PD) skali. Nakon uvida u sve rezultate i nakon obavljenog UZV pregleda odlučili smo se za eventualno uvođenje glukokortikoidne ili bolesti modificirajuće terapije. UZV i PD učinjen je korištenjem linearne sonde od 10-13 MHz na aparatu Logiq e (General Electric, godina proizvodnje 2009.).

Ukupno trajanje simptoma prosječno je iznosilo 7,3 mjeseci. Žene su bile zastupljenije u ispitivanju (91%). Prosječna vrijednost reumatoidnog faktora u serumu izno-

sila je 21,4. Svi bolesnici su bili CCP negativni. Prosječan broj bolnih zglobova iznosio je oko 4 bolna zgloba. Samo 2 bolesnika su imala više od 10 bolnih zglobova. Sinovitis zglobova šaka i stopala primjenom sive skale ultrazvuka otkriven je u 7 bolesnika (38%), dok je PD aktivnost zabilježena u 5 bolesnika (28%), od toga u 3 bolesnika (16%) PD aktivnost II-III stupnja. Kombinacijom kliničkih i UZV kriterija odlučili smo se na uvođenje terapije u 4 bolesnika (22%) (u 3 bolesnika metotreksat a u jednom slučaju glukokortikod).

Dijagnostički ultrazvuk šaka i stopala pokazao se kao korisna dopuna kliničkom i radiološkom pregledu bolesnika sa seropozitivnim poliartralgijskama. Većinu ili gotovo sve takve bolesnike rijetko liječimo diferentnijom terapijom, budući klinička slika bez otečenih zglobova i radiološki nalaz najčešće bez erozivnih promjena nije dovoljan za takvu odluku. Rezultati ovoga pilot ispitivanja pokazuju da je ultrazvučnim pregledom šaka i stopala moguće otkriti subklinički inflamirane zglobove i u nekim slučajevima započeti s ranom terapijom sa ciljem sprečavanja daljnjeg razvoja bolesti.

Ključne riječi: muskuloskeletni ultrazvuk, seropozitivne poliartralgijske, liječenje

Miljenko Cvjetičanin¹
Zrinka Jajić²

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu ♦ Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedesetorice bolesnika s psorijatičnim monoartritisom

Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in fifty male psoriatic monoarthritis patients

U istraživanju je kvantitativnom dermatoglifskom analizom ispitano 25 varijabli u broju kožnih grebenova na prstima i dlanovima u 50 bolesnika s 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, njihov ukupni broj na jednom i oba dlana, kao i atd kutovi na svakom te oba dlana u stupnjevima. Dobiveni podaci su uspoređeni s kontrolnom skupinom od 200 pari otisaka odraslih i fenostipski zdravih muškaraca Zagrebačke regije. Statistički značajne razlike prema kontroli, t-testom, nađene su u 20 varijabli, u smislu

povećanog broja grebenova na svakom od pet prstiju jedne i obje šake zajedno, te triradijusa a-b jednog i drugog dlana, dakle 15, te smanjenog broja grebenova između triradijusa c-d na oba dlana, dakle 2, i povećanih atd kutova u stupnjevima na svakom dlanu te njihovom obostranom zbroju, dakle 3, sve zajedno 20. Iz dobivenog se može zaključiti kako je poligeniski sustav u razvoju dermatoglifa na prstima i dlanovima identičan s nekim lokusima za razvoj psorijatičnog artritisa u muškaraca.

Ključne riječi: dermatoglifi, psorijatični monoartritis, muški spol, kvantitativna dermatoglifska analiza

Miljenko Cvjetičanin¹
Zrinka Jajić²

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu ♦ Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

Kvalitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedeset bolesnica sa simetričnim psorijatičnim poliartritisom

Qualitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in fifty female symmetric psoriatic polyarthrits patients

U istraživanju su utvrđene relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji te lukova na prstima i dlanovima 50 žena oboljelih od simetričnog psorijatičnog poliartritisa. Na dlanovima se bilježi prisutnost šare u području tenara, II, III i IV interdigitalnog prostora te području hipotenara. Kao kontrola poslužili su otisci 178 žena stanovnica Zagreba. Na desnoj šaci u odnosu na kontrolu, nađen je smanjen broj vrtloga, povećan broj ulnarnih petlji, odsustvo radijalne petlje i povećan broj lukova na prvom prstu, smanjen broj vrtloga, te povećan broj lukova na drugom prstu, smanjen broj vrtloga te povećan broj lukova na trećem prstu, smanjen broj vrtloga, povećan broj ulnarnih petlji i povećan broj lukova na četvrtom prstu, te povećan broj lukova na petom prstu. Na lijevoj šaci nađen je smanjen broj vrtloga, povećan broj

ulnarnih petlji, odsustvo radijalne petlje i povećani broj lukova na prvom prstu, smanjen broj vrtloga i povećan broj lukova na drugom prstu, odsustvo vrtloga, i povećan broj lukova na trećem prstu, smanjen broj vrtloga, povećan broj ulnarnih petlji, odsustvo radijalne petlje i povećani broj lukova na četvrtom prstu, smanjen broj vrtloga, odsustvo radijalne petlje i povećani broj lukova na petom prstu. Na dlanovima statistički značajne razlike prema kontroli od 0,001, 0,016 i 0,004 nađene su u III i IV interdigitalnom području te hipotenaru. Iz toga se daje zaključiti kako dio gena koji utječu na pojavu psorijatičnog simetričnog poliartritisa u žena prati njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža.

Ključne riječi: kvalitativna dermatoglifska analiza, simetrični psorijatični poliartritis, ženski spol

Miljenko Cvjetičanin¹
Zrinka Jajić²

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu ♦ Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

Kvalitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedesetorice bolesnika s psorijatičnim spondilitisom

Qualitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in fifty male psoriatic spondylitis patients

U istraživanju su utvrđene relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji, te lukova na prstima i dlanovima u 50 bolesnika sa psorijatičnim spondilitisom. Na dlanovima se bilježi prisutnost šare u području tenara, II, III i IV interdigitalnom prostoru te hipotenara. Kao kontrolna skupina poslužili su otisci 167 muškaraca stanovnika Zagreba. Na desnoj šaci u odnosu na kontrolu, nađen je smanjen broj vrtloga, smanjen broj ulnarnih petlji na prvom prstu, smanjen broj vrtloga, povećan broj ulnarnih petlji na drugom prstu, smanjen broj vrtloga, i povećan broj ulnarnih petlji na trećem prstu i smanjen broj vrtloga na četvrtom prstu, te smanjen broj vrtloga i povećan broj ulnarnih petlji na petom prstu. Zatim, na

lijevoj šaci, smanjen broj vrtloga i povećan broj ulnarnih petlji na prvom prstu, smanjen broj vrtloga na drugom prstu, smanjen broj vrtloga i povećan broj radijalnih petlji na trećem prstu, smanjen broj vrtloga na četvrtom prstu i smanjen broj vrtloga, smanjen broj ulnarnih petlji na petom prstu. Na dlanovima statistički značajne razlike prema kontroli nađene su u području tenara, III i IV interdigitalnog prostora od 0,005, 0,001. Iz toga se daje zaključiti kako dio gena koji utječu na pojavu psorijatičnog spondilitisa u muškaraca prati njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža.

Ključne riječi: kvalitativna dermatoglifska analiza, psorijatični artritis, muški spol

Miljenko Cvjetičanin¹
Zrinka Jajić²

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu ♦ Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u dvadeset bolesnica s reaktivnim spondiloartritisom

Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in twenty female reactive spondyloarthritis patients

U radu se kvantitativnom analizom digitopalmarnih dermatoglifa istražio broj grebenova u dvadeset bolesnica s reaktivnim spondiloartritisom (Reiterov 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 dlana, i atd kutova na svakom dlanu uz njihov obostrani zbroj u stupnjevima. Dobiveni podaci su uspoređeni sa 200 pari otisaka zdravih žena Zagrebačke regije kao kontrolne skupine. Statistički značajne

razlike prema kontroli prema t-testu nađene su u deset varijabli u smislu povećanja broja grebenova: na drugom, četvrtom i petom prstu obje šake, na svakoj ruci posebno te obje ruke zajedno, te atd kutu svakog dlana i oba zajedno u stupnjevima. Zaključno se može reći kako je poligenski sustav u razvoju dermatoglifa na prstima i dlaovima identičan s nekim lokusima za pojavu Rajterovog sindroma.

Ključne riječi: dermatoglifi, Rajterov sindrom, ženski spol, kvantitativna dermatoglifska analiza

Ivanka Marinović¹
Dinko Pivalica¹
Ela Škorić¹
Mirela Stipić²
Ivana Šegvić³

¹Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

²Odjel fizikalne medicine i rehabilitacije
Opća bolnica "Hrvatski ponos" ♦ Knin

³Poliklinika za rehabilitaciju osoba sa smetnjama u razvoju ♦ Split

Mortonova metatarzalgija - prikaz bolesnice

Morton's metatarsalgia - a case report

Mortonova metatarzalgija (neurom), perineuralna fibroza interdigitalnog živca stopala, česti je uzrok bolova u stopalu i otežanog hoda. Nastaje najčešće između trećeg i četvrtog prsta, radi učestale iritacije živca uslijed poremećene biomehanike stopala, nošenja neadekvatne obuće i bavljenja određenim sportovima.

Žarenje, oštra probadajuća bol i utrnulost prstiju s plantarne strane stopala pojačavaju se dužim hodanjem ili trčanjem te nošenjem uske obuće visokih potpetica, dok mirovanje i masaža bolnog mjesta donose olakšanje.

Karakteristična anamneza i klinička slika dovoljne su da se postavi dijagnoza koja se može potvrditi ultrazvukom i magnetnom rezonancom. Liječenje je u većini slučajeva konzervativno i uključuje mirovanje, nošenje udobne obuće s metatarzalnim jastučićem, uzimanje nesteroidnih antireumatika, lokalnu infiltraciju kortikosteroida i primjenu različitih modaliteta fizikalne terapije. Ukoliko izostane učinak konzervativnog liječenja preporuča se kirurško odstranjivanje ili dekompresija živca.

Prikazana je bolesnica u dobi od 40 godina bez kroničnih bolesti. Nosila je obuću s visokim potpeticama ali bez tegoba. U listopadu 2010. godine pretrpjela je pri-

jelom pete metatarzalne kosti desnog stopala. Liječena je konzervativno. Nakon četiri mjeseca pojavila se probadajuća bol (VAS 6) i žarenje između trećeg i četvrtog nožnog prsta. Klinička sumnja na Mortonovu metatarzalgiju potvrđena je magnetnom rezonancom. Između glavica treće i četvrte metatarzalne kosti opisana je u T1 hipointenzivna vretenasta formacija promjera 1 cm.

Preporučena joj je adekvatna obuća. Nije bila sklona lokalnoj infiltraciji kortikosteroida. Od postupaka fizikalne terapije primala je ultrazvuk kroz vodu, TENS, HILT laser, terapiju udarnim valom, masažu i medicinsku gimnastiku. Nakon pet mjeseci terapije bol je manjeg intenziteta (VAS 2) i kraćeg trajanja.

Mortonova metatarzalgija je često neprepoznati čimbenik uzroka boli u stopalu. U literaturi je nedovoljno randomiziranih kontrolnih studija koje govore o učinkovitosti konzervativnih i kirurških metoda liječenja, te nije preporučen ni jedan terapijski protokol. Većina autora se ipak slaže da su potrebna tri mjeseca do jedna godina za postizanje oporavka.

Ključne riječi: Mortonova metatarzalgija, perineuralna fibroza, HILT laser, terapija udarnim valom

Diana Balen¹
Tomislav Nemčić¹
Tatjana Kehler²
Frane Grubišić¹
Valentina Matijević¹
Velimir Šušak¹
Štefanija Opalin¹
Simeon Grazio¹

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

²Thalassotherapie Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
bolesti srca, pluća i reumatizma

Učinak biomagnetoterapije na bol i funkciju u bolesnika s osteoartritisom šaka

Effect of biomagnetotherapy on pain and function in patients with hand osteoarthritis

U literaturi postoje kontradiktorni podaci glede učinka magnetoterapije u različitim stanjima lokomotornog sustava. Kako su parametri biomagnetoterapije primjenom suvremenih aparata poboljšani, za očekivati je da će biomagnetoterapija imati potencijalno pozitivan učinak na određene reumatološke bolesti, uključujući i osteoartritis šaka. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učinak biomagnetoterapije na bol i funkciju šaka u bolesnika s osteoartritisom šaka.

U istraživanju je sudjelovalo 30 konsektivnih bolesnika s verificiranom dijagnozom osteoartritisa šaka (prema kriterijima Američkog reumatološkog društva) s intenzitetom boli u šakama ≥ 4 (na VAS od 0-10). Bolesnici su bili nasumice podijeljeni u dvije jednakobrojne skupine, te nisu znali kojoj skupini pripadaju. Svi su bolesnici provodili terapijske vježbe (snaženja i opsega pokreta), nakon čega je provedena biomagnetoterapija kroz 15 dana (3 tjedna, izuzev subote i nedjelje). U istom razdoblju polovica bolesnika (aktivna skupina) primala je biomagnetoterapiju na šake u trajanju od 15 minuta, uz frekvenciju magnetnog polja od 900-1500 Hz i snagu od 0,5-52 Gaussa (aparat NiTe 50G - Festta), dok je druga polovica ("sham" skupina) primala placebo-biomagnetoterapiju (aparat nije uključivan). Podaci vari-

jabli od interesa (intenzitet boli u mirovanju i pokretu, globalna bolesnikova i ispitivačeva procjena, snaga stiska šake, udaljenost jagodice prsta od dlana te AUSCAN upitnik) su prikupljeni na početku, nakon 15 terapija te mjesec dana od svršetka terapije.

U inicijalnom mjerenju nisu zabilježene razlike između dviju skupina, osim u varijabli "Snaga stiska šake" ($p=0,01$), što se pokazalo i u finalnom testiranju ($p=0,04$). Statistički značajno poboljšanje nađeno je između inicijalnog, tranzitivnog i finalnog mjerenja u varijablama "Bol u šakama u mirovanju" ($F=3,68$; $p=0,028$), "Bol u šakama u pokretu" ($F=3,85$; $p=0,025$), "Globalna bolesnikova ocjena" ($F=7,92$; $p=0,001$), "Globalna liječnikova ocjena" ($F=5,73$; $p=0,005$) te u varijablama AUSCAN-a: "Ukupno bol" ($p=0,02$), "Ukupno tjelesne funkcije" ($p=0,01$) i "Ukupno" ($p=0,01$) u svih bolesnika. Međutim, između aktivne i "sham" skupine nije zabilježena statistički značajna razlika ni u jednoj od testiranih varijabli.

U našem uzorku bolesnika s osteoartritisom šaka kinzioterapija je imala povoljan učinak na bol i funkciju, ali biomagnetoterapija nije pokazala značajan pozitivni učinak.

Ključne riječi: osteoartritis šaka, biomagnetoterapija, funkcija šake, bol

Boris Karanović¹
Dubravka Bosnić¹
Ranka Štern Padovan²
Mario Lušić²
Mate Trogrlić³
Branimir Anić¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb

³Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja
Klinički bolnički centar Zagreb

PET/CT u procjeni uspješnosti liječenja periaortitisa - prikaz bolesnice

The use of PET/CT in assessment of periaortitis treatment - a case report

Pozitronska emisijska tomografija (PET) s fluorodeoksiglukozom (FDG) integrirana s kompjuteriziranom tomografijom (CT) metoda je izbora u praćenju malignih bolesti. Pokazala se učinkovitom u otkrivanju i praćenju aktivnosti upala velikih krvnih žila i kriptogenih infekcija te ima sve veću ulogu u evaluaciji vrućice nepoznatog uzroka (eng. *fever of unknown origin* - FUO). FDG se pojačano nakuplja u malignim i upalnim stanicama, omogućujući detekciju velikog broja patoloških entiteta u diferencijalnoj dijagnozi FUO.

Prikazana je bolesnica u dobi od 77 godina koja je upućena reumatologu zbog FUO koji nije reagirao na antibiotsku terapiju, nejasne boli u lijevom hemiabdome nu, hidronefroze s postavljenom nefrostomom i ubrzanе sedimentacije. Inicijalno se prezentirala nespecifičnim simptomima u vidu slabosti, adinamije i mršavljenja. Provedena je široka obrada, uključujući laboratorijske testove i slikovne tehnike, radiološke i scintigrafske. PET/CT pokazao je patološku utilizaciju analoga glukoze u stijenci aorte. Morfološki je bilo vidljivo solidno tkivo paraaortalno u području abdominalne aorte. Promjene su odgovarale dijagnozi aortitisa i periaortitisa. Primjenom metilprednizolona i azatioprina postigao se dobar

klinički odgovor i poboljšanje laboratorijskih nalaza. Kontrolni PET/CT učinjen nakon 3 mjeseca pokazao je potpunu regresiju patološke utilizacije analoga glukoze u području stijenke aorte, uz minimalni rezidualni infiltrat masnog tkiva lateralno od abdominalne aorte uz početni segment lijevog uretera.

Neinfektivne bolesti, kao što je vaskulitis velikih krvnih žila, čine 22% svih uzroka FUO. PET/CT omogućuje dijagnozu, preciznu anatomsku lokalizaciju, a prema podacima iz literature i praćenje aktivnosti vaskulitisa. U prikazane bolesnice diferencijalno dijagnostički u obzir su dolazili tuberkuloza urotakta, IgG4 bolest, tumor, hematološka bolest ili aortitis, međutim bila je riječ o periaortitisu koji se manifestirao kao vrućica nepoznatog porijekla te je vjerojatno uzrokovao opstrukciju uretera i posljedičnu hidronefrozu. Definitivna dijagnoza mogla se postaviti jedino biopsijom, međutim s obzirom na nepovoljan anatomski položaj promjene, kao i upitne karakteristike same promjene, ista nije učinjena. Uz terapiju azatioprinom i metilprednizolonom došlo je do regresije upalnih promjena aorte te je opstrukcija uretera iščezla.

Ključne riječi: vrućica nepoznatog uzroka (FUO), PET/CT, vaskulitis velikih krvnih žila

Boris Karanović¹
Miroslav Mayer¹
Andrea Vukić-Dugac²
Maja Baretić³
Marijana Ćorić⁴
Mario Laganović⁵
Branimir Anić¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

²VII. pulmološki odjel
Klinika za plućne bolesti Jordanovac
Klinički bolnički centar Zagreb

³Zavod za endokrinologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

⁴Klinički zavod za patologiju i citologiju
Klinički bolnički centar Zagreb

⁵Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Sarkoidoza i akutno bubrežno zatajenje - prikaz bolesnice

Sarcoidosis and acute renal failure - a case report

Incidencija bubrežnog oblika sarkoidoze još je nedovoljno poznata. Nekoliko malih serija opisuje zahvaćanje bubrega u sarkoidozi u 35-50% bolesnika, bilo histološki potvrđeno biopsijom, bilo padom renalne funkcije bez učinjene biopsije. U većine bolesnika renalna sarkoidoza ima indolentan tijek i često ostaje klinički neotkrivena.

Prikazana je pedesetogodišnja bolesnica liječena intermitentno glukokortikoidima po pulmologu zbog sarkoidoze pluća tijekom 4 godine, kod koje se uglavnom pratila stacionarna medijastinalna limfadenopatija bez ekstrapulmonalnih manifestacija bolesti. Osam mjeseci prije prijema, bolesnica se prezentirala intermitentnim epizodama febriliteta, lošijim općim stanjem uz slabost i malaksalost, edemima nogu, povremenim konjunktivitisima i mršavljenjem. Prilikom prijema u nalazima je zabilježena akutna bubrežna insuficijencija uz ubrzanu sedimentaciju, hiperkalcemiju i urednu vrijednost angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), izražena poliklonska hipergamaglobulinemija te odsutnost hiperkalcijurije. Radiološki je nalaz na plućima bio stacionaran.

Daljnjom obradom isključena je tuberkuloza, septično zbivanje, endokarditis, limfoproliferativna bolest, monoklonska gamopatija, primarni i sekundarni hiperparatiroidizam i okultna neoplazma. Bolesnica je liječena empirijskom antibiotskom terapijom te simptomatski, uz postupni pad kalcemije bez značajnog poboljšanja bubrežne funkcije. Kontrolni nalazi pokazali su porast ACE. S obzirom na izostanak aktivnosti sarkoidoze na plućima te pogoršanu renalnu funkciju, učinjena je biopsija bubrega kojom se verificirala bubrežna sarkoidoza. Uz započetu terapiju metilprednizolonom i azatioprinom dolazi do brzog oporavka bubrežne funkcije uz pad vrijednosti kreatinina i ACE.

Neliječena sarkoidoza bubrega je uglavnom indolentnog tijeka, ali može dovesti do akutnog ili kroničnog bubrežnog zatajenja. Mislimo da je u bolesnika sa sarkoidozom i težom renalnom insuficijencijom korisno učiniti biopsiju bubrega radi definitivnog razjašnjenja etiologije i odabira optimalnog terapijskog pristupa.

Ključne riječi: sarkoidoza, akutna renalna insuficijencija, biopsija bubrega

Zoja Gnjiđić

Ciljevi i očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda

Aims and patients' expectation from the outpatient visit to rheumatologist

Reumatske bolesti u Hrvatskoj, kao i drugdje u Europi zauzimaju visoko drugo mjesto kao razlog morbiditeta, odnosno na prvom su mjestu u kroničnim degenerativnom bolestima.

Kako su reumatske bolesti skupina s više od 100 različitih bolesti koje mogu uzrokovati nesposobnost u dnevnim aktivnostima i trajnu invalidnost, liječenje je multidimenzionalno. U liječenje mora biti uključen tim različitih specijalista, jer multi i interdisciplinarni pristup dovodi do veće kliničke učinkovitosti i smanjenja troškova liječenja. Očekivanja bolesnika u tom procesu su daljnji iskorak prema poboljšanju kvalitete.

Odnos zdravstvenog djelatnika i bolesnika se mijenja i ne obuhvaća samo shvaćanje bolesnikovih tegoba i prihvaćanja liječenja već i njegova očekivanja. Dostupnost i trajnost zdravstvene skrbi, klinička učinkovitost i sigurnost bolesnika kao i njegova uključenost su u pozornosti.

Bolesnik nije više marginaliziran subjekt već partner u postupku liječenja. Njegova očekivanja i prava kod svakog pregleda su odabir personaliziranog, kompleksnog terapijskog i rehabilitacijskog programa liječenja, pri čem tre-

ba uzeti u obzir niz pokazatelja kao strah bolesnika, zabrinutost, ponašanje, očekivanja te druge osobne vrijednosti pojedinca (biološke, epidemiološke, socioekonomske).

Time je uloga bolesnika u središtu, a reumatolog je odgovoran za edukaciju bolesnika i njegove obitelji za razumijevanje bolesti i prihvaćanje procesa liječenja. Potrebno je podići nisku razinu upozorenja i znanja te značenja prevencije, samoprocjene i samopomoći. Zajednički cilj treba biti veća uključenost bolesnika u donošenje odluka na svim razinama liječenja, jasnoj odgovornosti i međusobnom izvješćivanju.

Treba osnažiti partnerski odnos svih u procesu liječenja radi postizanja visoko kvalitetne, sigurne i učinkovite usluge, a svijest o važnosti ishoda liječenja, očekivanjima, uvjerenjima i preferenciji samog bolesnika te učinkovitosti i odabiru najboljeg personaliziranog kompleksnog terapijskog i rehabilitacijskog programa liječenja za postizanje najboljih rezultata je nužan i obvezujući pri svakom pregledu bolesnika.

Ključne riječi: očekivanja bolesnika i liječnika u procesu liječenja, bolesnik u središtu

Frane Grubišić

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb
Hrvatska liga protiv reumatizma ♦ Zagreb

Pridržavanje preporuka za liječenje

Adherence to treatment recommendations

Različita koštano-mišićna oboljenja među vodećim su razlozima učestalih posjeta i traženja savjeta i pomoći u ambulanti liječnika obiteljske medicine i/ili različitih kliničkih specijalnosti. Budući da je liječenje svake upalne reumatska bolesti (npr. reumatoidni artritis, spondiloartritis, osteoartritis, SLE) specifično, bolesnike i članove uže obitelji važno je upoznati o mogućnostima liječenja, prednostima i rizicima, komplikacijama, prepoznavanju nuspojava i redovitosti uzimanja lijekova. U suvremenom okruženju i ubrzanom tempu rada i života, nerijetko se susrećemo i sa problemom pridržavanja svih preporuka i uputa koje smo dali bolesnicima. Suglasnost se definira kao proces tijekom kojeg bolesnik i zdravstveni djelatnik (liječnik) postižu dogovor kako će se određeni preparat uzimati. U podlozi takvog dogovora je činjenica da liječnik bolje upozna bolesnikovo shvaćanje bolesti i mogućnosti liječenja, a da je s druge strane bolesnik potpuno svjestan posljedica prihvatanja ili odbijanja liječenja. Razumljivo, nameće se i realno pitanje jesu li nas bolesnici slušali ili razumjeli, koliko su uistinu prihvatili bolest i na koji se način nose sa njom. Pitanja koja se samoinicijativno nameću i bolesnicima i liječnicima vezana su uz odluku o monoterapiji ili kombiniranoj terapiji, načinu primjene lijeka, učestalosti primjene, nuspojavama/rizicima primjene, edukativnim programima i radionicama.

Bolesnici sa upalnim reumatskim bolestima odluke vezane uz medikamentno liječenje donose u okruženju u kojem su izloženi različitim pristupima i izvorima informacije (prijatelji, poznanici, članovi obitelji, internet, društvene mreže, skupine za samopomoć, reklame, časopisi). Prema tome, informacije mogu dobiti ili aktivnim (internet) ili pasivnim pristupom (npr. reklame).

S jedne strane, bolja dostupnost informacijama povezana je i sa pridržavanjem preporuka/uputa za liječenje, ali isto tako može dovesti i kontradiktornih podataka i

određenih loših odluka. Konfliktna medicinska informacija definira se kao kontradiktorna informacija o lijeku (npr. u koje doba dana uzeti lijek, kako uzeti lijek, doziranje, trajanje uzimanja, nuspojave ili njihova ozbiljnost) iz različitih izvora. A važne su i zbog toga jer kod bolesnika dovode do nepridržavanja uputa, mijenjaju bolesnikovu percepciju o pružanju skrbi, povećavaju tjeskobu, mijenjaju shvaćanje rizika uzimanja lijekova i smanjuju mogućnost procjene pouzdanosti izvora informacija. Interes o ovoj problematici je prisutan tek nekoliko godina tijekom kojih se počelo ozbiljnije dokumentirati opseg i okruženje unutar kojeg bolesnici primaju konfliktne informacije. Nekoliko je studija pokazalo da 25-80% bolesnika, bez obzira na vrstu oboljenja, primi konfliktne informacije o svojoj bolesti i njezinom liječenju.

Posebno je zabrinjavajuća činjenica da bolesnici konfliktne informacije primaju od dva liječnika što dodatno otežava donošenje konačne odluke. Oboljeli od artritisa, bez obzira na dob, spol, rasu, složenost režima primjene lijekova, dužinu trajanja bolesti i aktivnost bolesti, koji primaju konfliktne informacije o svojoj bolesti ili o liječenju razvijaju slabiju sklonost pridržavanju redovitog uzimanja lijeka.

U kontekstu klasifikacijskih kriterija za različite upalne reumatske bolesti (uključujući rano otkrivanje artritisa i spondiloartritisa), u našem je okruženju još uvijek aktivna tema koja traži svoje pozicioniranje pitanje postojanja i/ili provođenja organiziranih programa koji bi pomogli i bolesniku i članovima obitelji kako se kvalitetnije suočiti sa bolešću i brojnim izazovima i situacijama sa kojima se mogu susretati. Dva su najčešća oblika edukacijskih intervencija vezanih uz liječenje upalnih reumatskih bolesti: programi samopomoći i kognitivno-bihevijoralna terapija. Oba ova pristupa naglašavaju važnost učenja novih vještina u liječenju bolesti.

Programi samopomoći fokusirani su na korištenje dostupnih informacija, kao i na vještine rješavanja problema u liječenju simptoma. Cilj je takvih programa ne samo da bolesnik dobije određenu količinu teoretskog znanja, nego i da promijeni svoje ponašanje, da prepozna i riješi probleme sa kojima se može susreta-

ti, postaviti ciljeve liječenja i planirati njihovo postizanje. Kognitivno-bihevioralni pristup naglašava važnost kontrole boli boljim razumijevanjem interakcije emocija i spoznajasa tjelesnim i bihevioralnim aspektima boli.

Ključne riječi: liječenje, preporuke, upute, pridržavanje

Priprema i očekivanje bolesnika od reumatološkog pregleda i pridržavanje preporuka i uputa za liječenje - osobni pogled

Patient's preparation and expectation from the outpatient visit to rheumatologist and adherence to recommendations and instructions for treatment - a personal perspective

Reumatske tegobe čine problem značajnom dijelu pučanstva, a u novije vrijeme spoznaje o njihovim uzrocima i liječenju su uvelike poboljšale šanse bolesnika da što duže zadrže mogućnost svakodnevnog funkcioniranja.

Od liječnika opće prakse do dolaska specijalisti reumatologu ponekad prolazi duže vrijeme, što kod oboljeloga izaziva dosta veliku zabrinutost. Rano dijagnosticiranje reumatskih bolesti itekako ima veliko značenje u daljnjem liječenju, gdje se uz reumatologa uključuje čitavi tim drugih specijalnosti, od psihologa, ortopeda, fizijatra, fizioterapeuta i drugog medicinskog osoblja.

Važno je da se u prvom kontaktu uspostavi povjerenje između bolesnika i liječnika. Bolesnik od reumatologa

očekuje postavljanje točne dijagnoze jer nije rijetkost da ona nije postavljena. Prava dijagnoza za bolesnika znači i što može očekivati u razvoju bolesti i koje su mogućnosti liječenja.

Potrebno je pridržavati se preporuka i uputa specijaliste reumatologa kod pogoršanja stanja i kod kronične bolesti. To uključuje ne samo uzimanje i savjete glede fizičke aktivnosti, što može biti različito za različita stanja. Trebamo naučiti slušati i svoje tijelo jer je ono dobar pokazatelj naših sposobnosti. Važno je ustrajno držati se preporuka i uputa liječnika, a jedna od njih je kaže "primijenite liječenje danas i bit će vam bolje sutra".

Ključne riječi: pregled, preporuke, liječenje

Pridržavanje preporuka i uputa za liječenje

Adherence to recommendations and instructions for treatment

Svjetska je zdravstvena organizacija utvrdila značajnu nedosljednost u uzimanju lijekova, naročito kroničnih bolesnika.

Uzroci tome su različiti, a uključuju: odnos bolesnik-liječnik, komplicirane upute o načinu apliciranja lijeka koje bolesnici ponekad ne razumiju u potpunosti ili ih se boje, strah od nuspojava i nepovjerenje u učinkovitost terapije (posebno kod istovremene upotrebe više vrsta lijekova), dugotrajnost terapije.

Zadnjih 25 godina bolujem od psorijatičnog artritisa, psorijaze i hipertenzije. U tom sam razdoblju koristio mnogo lijekova. Bio sam discipliniran i kooperativan bolesnik, kako s liječnikom obiteljske medicine, tako i s liječnicima specijalistima. Moje iskustvo je da je bilo uspješnih i neuspješnih terapija, a promjena terapije uvijek je bila plod dogovora liječnika i mene. Prije 4 godine liječnici su mi predložili liječenje biološkim lijekom. Rezultat je već nakon prve aplikacije bio izvrstan. Drugi dan prestao sam uzimati lijekove protiv bolova, za 3 mjeseca nestala je psorijaza, a laboratorijski pokazatelji upale (CRP i SE) su normalizirani. Na početku primje-

ne terapije nisam mogao hodati po stepenicama. Imao sam osjećaj nedostatka zraka u plućima. Danas po terapiju u KB Dubrava na 6. kat idem pješice. Prije primjene biološke terapije bilo je dosta nedoumica i strahova. Detaljna priprema i obrada otklonili su strahove i dali mi nade u njenu učinkovitost.

Smatram da je neprihvatljivo da bolesnici kojima se pruži prilika da značajno poboljšaju kvalitetu svog života tu priliku kompromitiraju neredovitim uzimanjem lijekova, pretjerivanjem u radnim aktivnostima, neadekvatnim fitnessom i nepovjerenjem u ishod tretmana.

Unatoč značajnom napretku informatizacije i dostupnosti medicinske literature, oš uvijek značajnu ulogu imaju osobna svjedočanstva. Članovi Udruge Remisija nastoje svojim iskustvima uvjeriti potencijalne korisnike u učinkovitost i sigurnost primjene novih lijekova i u važnost pridržavanja propisane terapije. Dakle, udruga bolesnika ima ključnu ulogu, ali ima dosta prostora da se od strane liječnika objasni učinkovitost predložene terapije.

Ključne riječi: adherencija, liječenje, preporuke

Priprema i očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda

Patient's preparations and expectations from the outpatient visit to rheumatologist

Većina bolesnika reumatološki pregled doživljava kratkim, a naročito problem predstavlja ograničen broj reumatoloških vizita obzirom na mali broj reumatologa u Hrvatskoj. U ovim okolnostima nužno je maksimalno iskoristiti vrijeme provedeno u reumatološkoj ambulanti. Pri tome uz liječnika sve značajniju ulogu preuzima reumatološka sestra.

Brojna su očekivanja bolesnika s kroničnom bolešću usmjerena k reumatološkoj sestri. Prije svega je nužno da ona, kao i liječnik, procijeni razinu bolesnikova razumijevanja kako bi sve date upute bile ispravno shvaćene. Bolesnik će sestri lakše protumačiti vlastita očekivanja vezana uz pregled, dosadašnji tijek obrade i liječenja. Ona će, potom, izvršiti procjenu stanja i primijeniti instrumente praćenja ovisno o bolesti. Od reumatološkog tima očekuju se razni oblici edukacije (pisani, usmeni, praktični) kako bi se shvatili modaliteti liječenja što podiže motiviranost u liječenju. Poželjno je u uključivanje obitelji u program liječenja i podrške kroničnom bolesniku čime bi također trebao upravljati ili barem mode-

rirati reumatološki tim. Edukacija bolesnika trebala bi biti postupna i ustrajna. Velika količina novih informacija odjednom ne dopire u stvarnosti do bolesnika i nije iskoristiva. Važno je da se u kontaktu liječnik-bolesnik i sestra-bolesnik koristi jednostavan i lako razumljiv jezik sa što manje stručnog nazivlja. Taj način komunikacije bolesnicima je jasniji, a bolesnik je uz njega suradljiviji što je preduvjet uspjeha svakog liječenja. Unatoč ponekad teškoj situaciji u kojoj se nalaze, bolesnici cijene iskren pristup bez lažnih nada i nerealnih očekivanja glede svoga ishoda. I teške vijesti lakše je podnijeti ako su prenesene prijateljskim, strpljivim i mirnim tonom. Pri kraju pregleda potrebno je još jednom istaknuti najvažnije točke buduće strategije. To će bolesnici najlakše zapamtiti što dokazano povećava ustrajnost u liječenju. Na posljetku, bilo bi korisno istaknuti ciljeve i zadatke koji se stavljaju pred bolesnika i u kojem vremenskom okviru. Usvajanje navedenih postavki unaprijedilo bi skrb o reumatološkim bolesnicima.

Ključne riječi: očekivanje, pregled, reumatologija

Pridržavanje preporuka i uputa za liječenje - pogled bolesnika sa sklerodermijom

Adherence to recommendations and instructions for treatment - perspective of a patient with sclerodermia

Oboljeli od sklerodermije - autoimune, upalne, invalidizirajuće, progresivne i neizlječive bolesti - suočeni su s obiljem loših informacija i imaju mali manevarski prostor tijekom svog bolovanja, suživota s bolešću.

Prva informacija o nimalo obećavajućoj dijagnozi morala bi biti priopćena od liječnika kojem vjerujemo, koji za nas ima vremena, jer se javlja obilje pitanja. To je ogroman psihički stres za oboljelog i za obitelj koja se ne zna nositi s njegovom budućnošću. Nužan je dijalog s psihologom za sve sudionike, oboljele i članove obitelji, kao i zdravstvene djelatnike.

Liječnik specijalist prepisuje niz lijekova o čijim učincima, nuspojavama i kontraindikacijama često ne razgovaramo. Liječnik obiteljske (opće) medicine može lijek promijeniti u neki manje skup i mi smo u nedoumici: liječimo li se ispravno? Na Internet portalima dobivamo obilje proturječnih informacija o učincima, ali i posljedicama uzimanja različitih lijekova. Što nam preostaje?

Koristiti dostupne mogućnosti fizikalne terapije. Najčešće je to elektroterapija, koja se ne smije aplicirati na oštećeno tkivo i ranice pa se koristi samo laser i magnetoterapija. Manualna terapija, masaže, specifični tretmani osteopatije, miofascijalne relaksacije i mobilizacije zglobova provode se rijetko jer nema dovoljno edu-

ciranih fizioterapeuta. Hidroterapija se rijetko koristi, jer nije na listi.

HZZO ne prepoznaje takav terapijski pristup, kao metodu koja smanjuje bol i povećava pokretljivost, radnu sposobnost i samozbrinjavanje oboljelog, smanjuje troškove nastale invaliditetom koji uvjetuju dodatnu skrb i zbrinjavanje rana, kontraktura i nepokretnosti.

Problem je nemogućnost provođenja terapije kisikom u barokomori što rezultira pogoršanjem kliničke slike dok bolesnici čekaju do godinu dana.

Zdravstveni sustav je poljuljao vjeru u dobrobit oboljelog. Zajednička aktivnost medicinskih djelatnika i korisnika se rijetko vidi. Liječnici su u sukobu sa sustavom koji štedi novac. Svjedočimo povećanom broju amputacija, PAH-a...

Bolesnici nerijetko svojim aktivnostima zanemaruje terapijske upute: izlažu se nikotinu, neprimjereno se hrane, ne provode adekvatne vježbe, koriste pripravke za koje liječnici nemaju informacije, neredovito dolaze na kontrole. Nužno je inzistirati na promjeni ponašanja u oboljelog, liječnika i medicinskog osoblja, ali i na izmjeni zdravstvenog, socijalnog i mirovinskog sustava koji ne prate potrebe ni oboljelog, ni pružatelja usluga.

Ključne riječi: sklerodermija, mogućnosti liječenja, problemi

Goran Ivanišević

Hrvatska liga protiv reumatizma ♦ Zagreb

Hrvatski liječnički zbor ♦ Zagreb

Očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda - pogled liječnika

Expectations from the outpatient visit to rheumatologist - doctor's view

Iznoseći svoja iskustva neki bolesnici imaju mišljenje da je reumatološki pregled kratak, kontrole su rijetke i mali je broj reumatologa u Hrvatskoj (40).

Nakon 39 godina rada s reumatskim bolesnicima uočio sam njihova različita očekivanja od liječnika: 1. pregled i kontrole u istog liječnika; 2. ostvarenje pregleda u dogovoreni dan i vrijeme; 2. odgoda pregleda na vrijeme i novi termin; 3. razgovor liječnika usmjeren na bolesnika i njegove poteškoće; 4. klinički pregled; 5. prijedlog dijagnostičkog programa; 6. primjena lokalnih injekcija; 7. savjetovanje i edukacija o bolesti i lijekovima; 8. propisivanje dosadašnjih i novih lijekova s Liste HZZO-a; 9. preporuka za druge liječnike specijalista; 10. stav o alternativnim i komplementarnim sredstvima; 11. preporuke za prehranu i zdrave stilove života; 12. suradnja s obitelji i pratnjom; 13. komunikacija s liječnikom u slučaju pogoršanja bolesti. Medicinske sestre u reumatološkim ambulancama imaju raznovrsnu zadaću. Ona započinje naručivanjem na reumatološki pregled, pregledom uputne dokumentacije,

brigom za bolesnika tijekom boravka u čekaonici, odlaskom na konzilijarne preglede, dodatnim tumačenjem liječnikovih uputa i savjeta, kao i brigom za siguran odlazak bolesnika kući ili odakle je došao. Sestrinske komunikacijske vještine i znanja pomažu bolesniku da se dobro osjeća u reumatološkoj službi, osjetivši prijateljski i partnerski odnos s osobljem.

Liječnikova očekivanja od bolesnika omogućuju mu nesmetani dijagnostički, terapijski i rehabilitacijski postupak: 1. spremnost bolesnika i/ili pratnje za pregled kroz razgovor, klinički pregled, medicinsku dokumentaciju; 2. razumijevanje liječnikovih savjeta glede dijagnostike i terapije bolesti; 3. prihvaćanje liječnikovih uputa i savjeta glede zdravih stilova života, prehrane, vježbanja; 4. kontrolni pregled; 5. primjerno ponašanje bolesnika prema medicinskim sestrama i drugom osoblju, a u čekaonici prema drugim bolesnicima.

Ključne riječi: reumatološki bolesnik, očekivanja, medicinske sestre, pogled liječnika

Nenad Horvat¹
Jadranka Delija²
Simeon Grazio³

¹Udruga Remisija ♦ Zagreb

²Udruga oboljelih od kolagenoza ♦ Split

³Hrvatska liga protiv reumatizma ♦ Zagreb

“Živjeti s reumatoidnim artritisom” - nova brošura za bolesnike

“Living with rheumatoid arthritis” - new brochure for patients

Edukacija bolesnika jedan je od ključnih elemenata liječenja bolesnika s reumatskim bolestima. Nova brošura za bolesnike “Živjeti s reumatoidnim artritisom” pruža najbitnije informacije bolesnicima s tom najčešćom upalnom reumatskom bolesti, napose u svjetlu novih mogućnosti liječenja (biološki lijekovima), kojima se u većine bolesnika postiže niska aktivnost bolesti ili njezino potpuno povlačenje.

U brošuri su vrlo pregledno prikazani podaci o tome koga i koliko pogađa reumatoidni artritis, kako se liječi i kome se zbog toga obratiti. Čitatelje/bolesnike se upućuje na to da budu iskreni prema sebi, te da sami postavljaju ciljeve liječenja, a u čemu će uspjeti ako budu ustrajni. Liječenje treba započeti što ranije i pridržavati se uputa liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika. Za bilježenje simptoma korisno je koristiti se jednostavnim bilješkama u kalendaru. Naglašava se da za uspješno liječenje bolesnik mora biti dio tima, pa je objašnjena uloga svakog od članova tog tima. Ako smatraju potrebnim bole-

snici se ne smiju ustručavati zamoliti za pomoć psihologa ili psihijatra.

Uz odgovarajuće lijekove naglašena je važnost provođenja fizikalne terapije, te napose medicinskih vježbi. Prije provođenja potonjih preporučljivo je konzultirati se s liječnikom ili fizioterapeutom. Načelno, preporuča se svakodnevno lagano do umjereno vježbanje tridesetak minuta, a navedeni su savjeti kako procijeniti dostatnost intenziteta vježbanja, te što činiti kad se bolest pogorša. Posebna vrijednost priručnika je da su slikovno prikazani primjeri vježbi za pojedine dijelove tijela. Na kraju, za daljnje informacije, tu su i adrese udruga te njihove web stranice. Ovu brošuru je izdala udruga bolesnika “Remisija”, u suradnji s udrugama “Kolagenoze” i “Hrvatska liga protiv reumatizma”. Predstavlja značajan doprinos u sveukupnom naporu liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Ključne riječi: edukacija, reumatoidni artritis, bolesnici, priručnik

Anketa “Joint to fight against RA”

Survey “Joint to fight against RA”

“Joint to fight against RA” je globalna inicijativa temeljena na partnerskom djelovanju borbe protiv RA: bolesnika, liječnika, medicinskih sestara i istraživača, kojoj je cilj osigurati izvore za edukaciju, koji će biti korisni i zanimljivi bolesnicima, te onima koji skrbe o bolesnicima i općoj javnosti. Sudjelovale su 10.171 odrasle osobe s reumatoidnim artritisom (RA) iz 42 zemlje.

Anketa je predstavljala osvrt na život s RA, izvore saznanja i informacije, uključenost zajednice na probleme s kojima se susreću oboljeli od RA, pristup zbrinjavanja RA te planu zbrinjavanja bolesti. Rezultati su pokazali da su oboljeli od RA na našim prostorima vrlo dobro informirani o svojoj bolesti, osvještani u cilju razumjevanja bolesti, njene pojavnosti, tijeka, progresije i liječenja.

Međutim, poražavajući je rezultat da 91% bolesnika s našeg područja vjeruje da ljudi koji nisu oboljeli od RA nemaju uvid i ne znaju kako je živjeti s RA. Također, manje od polovice ispitanika misli da se njihova bolest dobro zbrinjava. Više od polovice ispitanika navodi negativan utjecaj bolesti na njihov posao/karijeru ili na sposobnost obavljanja posla koji se očituje kao: slabija produktivnost na poslu, općenito (53%) ili potreba za uzimanjem slobodnih dana (53%).

Rezultati ankete govore o potrebi kontinuiranog osvješćivanja javnosti o životu bolesnika s RA, potrebi za još boljom ciljanom edukacijom bolesnika kako bismo unprijedili ishod liječenja, te poboljšali kvalitetu života svakog bolesnika oboljelog od RA.

Ključne riječi: anketa, “Joint to fight against RA”

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb
Hrvatska liga protiv reumatizma ♦ Zagreb

Biološka monoterapija - učinkovit i siguran način liječenja reumatoidnog artritisa

Biologic monotherapy - effective and safe way of rheumatoid arthritis treatment

Među lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (eng. skr. DMARDs) metotreksat (MTX) je, "zlatni standard" u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA). Ako se liječenje metotreksatom te još jednim DMARD-om pokaže nedovoljno učinkovitim u terapiju se uključuju i biološki lijekovi. Međutim, svjetski registri biološke terapije pokazuju da 30% bolesnika uzima biološki lijek kao jedini lijek, odnosno bez kombinacije s DMARD-om. Razlozi tome su kontraindikacije za uzimanje MTX/drugog DMARD-a ili nuspojave. U cilju postizanja što boljeg rezultata a sa što manje štetnosti za bolesnika preporuča se iscrpiti sve mogućnosti, pa se tako u tih bolesnika u slučaju pojave nuspojava (uključivo jetrenih, bubrežnih ili hematoloških poremećaja) može smanjiti doza lijeka, lijek se može primijeniti u obliku injekcije, dati dodatnu terapiju za ublažavanje nuspojava ili primijeniti drugi DMARD. Ipak, ako se time ne postigne zadovoljavajuća

kontrola aktivnosti bolesti, što je nerijetko slučaj, prelazi se na liječenje biološkim lijekom i to kao jedinim lijekom koji usporava/sprječava upalu i napredovanje bolesti. Prilikom odabira optimalnog liječenja reumatolog će uzeti u obzir pridružene bolesti i istodobnu primjenu drugih lijekova, postojeće dokaze o učinkovitost lijekova, o neželjenim nuspojavama, kao i o troškovima liječenja.

Biološka monoterapija pokazala se kao učinkovit i siguran način liječenja u skupini bolesnika s RA-om u kojih je kontraindicirana primjena MTX-a (ili drugog DMARD-a) ili liječenje tim lijek/-ovima nije primjereno.

Informacije koje bolesnik ima o mogućnostima liječenja su vrlo važne u odabiru lijeka, jer se odluka o tome donosi u partnerskom odnosu i dogovoru bolesnika i reumatologa.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, metotreksat, biološka monoterapija

Rukovođenje obilaskom

Leadership trough rounds

Rukovođenje kroz obilazak znači biti u stalnom dodiru sa svojim timom. Metode i načini rukovođenja podložni su stalnim promjenama. Posao vođe je "voditi zaposlenike prema uspjehu". Uspjeh organizacije ovisi o tome da svaki zaposlenik "odradi svoj dio posla".

Postavlja se pitanje. Želimo li osobe na rukovodećim položajima, koje sjede u udobnoj sobi, zaštićeni stvarima i ljudima u neposrednom okruženju, ili smo spremni prošetati otvorenih očiju među zaposlenicima, u našem slučaju među zaposlenicima, bolesnicima, studentima, učenicima na praksi, posjetiteljima i mnogima koji se nađu u našoj radnoj sredini. Ponekad u "šetnji" možemo vidjeti izgubljenu osobu u nepreglednim bolničkim hodnicima i usmjeriti je na pravi mjesto, ali jednako tako možemo vidjeti koliko je zaposlenika prošlo pokraj

te iste osobe. Izbor je dijelom na nama, ali ako ga prihvaćamo moramo ga živjeti. Ako izgradimo zid između vođe i tima, naš tim neće moći učiti, vidjeti naše vještine i stjecati dobrobit od našeg iskustva. Povezanost može biti značajan čimbenik uspjeha, bolje ćemo razumjeti motivaciju u timu, pronalaziti odgovarajuća rješenja za potrebe naših ljudi.

Za ostvarenje uspješnog rukovođenja, prema načelima "Rukovođenje kroz obilazak", potrebno je više od puke šetnje kroz hodnike, ambulante, intenzivne njege... "Rukovođenje kroz obilazak" nije šetnja parkom, to je ulaganje - odlučan i istinski napor uložen u razumijevanje osoblja, što se može učiniti kako bi naš posao bio učinkovitiji, poštivajući etički kodeks, prava i sigurnost bolesnika.

Ključne riječi: rukovođenje, obilazak, bolnica

Nada Ivrlač
Danijela Golub

Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala
Klinički bolnički centar Zagreb

Timski rad u zdravstvu

Teamwork in health care

Timski rad je metoda koja omogućava nekolicini osoba sa zajedničkim ciljem da svoje sposobnosti najbolje iskoriste međusobnim upotpunjavanjem svojih vještina i iskustava. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije "Timski rad predstavlja rad više stručnjaka na postizanju zajedničkog cilja. Taj rad ne smije biti fragmentiran i nepovezan, već dobro koordiniran od voditelja tima".

Tim sačinjava skupina zdravstvenih profesionalaca različitih struka koje povezuje zajednički cilj. Oni posjeduju potrebna znanja, vještine, iskustvo potrebno za postizanje zadanog cilja. Zajednički rad, zajednička odgovornost. Od svakog člana tima se očekuje maksimalni angažman u okviru njegovih kompetencija. S obzirom na postavljene ciljeve timovi najčešće funkcioniraju po multidisciplinarnom, interdisciplinarnom ili transdisciplinarnom modelu. Da bi tim i timski rad bili kvalitetni i efikasni, članovi tima moraju posjedovati visoku razinu znanja vezanu uz cilj, sposobnosti i kompetenci-

je za suradnju, uspostavu dobrog komunikacijskog odnosa, spremnost za slušanje, uvažavanje mišljenja drugih članova tima.

Prednosti timskog rada su: veća učinkovitost i kvaliteta, brži dolazak do cilja, jednostavnija razmjena i prenošenje znanja i iskustava, veća razina odgovornosti svakog člana tima, manje pogrešaka u radu, niža razina stresa, veće zadovoljstvo bolesnika, financijska isplativost. U organizaciji timskog rada može se naići na različite probleme, vanjske ili unutar samog tima. Najčešći su: nedostatak podrške sustava, nejasno definirani ciljevi, nejasno definirane odgovornosti članova tima, nejasan proces odlučivanja i nejasna odgovornost vođe tima, učestale promjene članova tima, nespremnost za preuzimanje odgovornosti.

Razvojem medicine, jedna osoba ili struka ne može preuzeti odgovornost za ostvarivanje svih potreba bolesnika, pa je timski rad nezaobilazan faktor u organizaciji kvalitetnog profesionalnog djelovanja.

Ključne riječi: tim, timski rad

Kako može pomoći motivacijski razgovor?

How can motivational interview help?

Motivacijskim razgovorom težimo promjeni ponašanja pojedinca, kako bi mijenjao svoj stil života u pozitivnom smjeru, uključivanjem u odlučivanje o svom liječenju. Kako motivacijski razgovor može pomoći? Osnovno, bez pritiska na osobu, pažljivim slušanjem, postavljanjem dnevnog reda i mogućnošću korištenja informacija. Slučaj za promjene dolazi od bolesnika. U motivacijskom razgovoru je važno prihvatiti bolesnikovu samostalnost u iznošenju podataka, slušati i upoznati bolesnikovo iskustvo. Bolesnici su uvijek zabrinuti za svoje fizičko, ali i psihičko stanje razvitkom bolesti. Uvijek je izuzetno važno o čemu ćemo razgovarati? Što će bolesnik odbrati, da li će to biti strah od injekcije, o lijekovima, tjelovježbi, zabrinutosti zbog posla...? U kojem smjeru idemo u razgovoru? Iskusan voditelj motivacijskog razgovora učinit će plan strategije postavljanja ciljeva te uočiti detalje

kako se ljudi mijenjaju. Svaki pojedinac u sebi nosi vlastite dobre razloge da se mijenja, a imamo i mnogo snage to učiniti. Najčešće se radi o tome kako probuditi tu motivaciju i snagu, da se promijeni životni stil na bolje, na što se neposredno nastavlja kako se pridržavati srži motivacijskog razgovora, uz blago poticanje razgovora o promjeni. Motivacijski razgovor se uvijek sastoji od nekoliko cjelina: 1. slušanja; 2. ohrabrivanja; 3. sažimanja. Stoga motivacijski razgovor uključuje: 1. planiranje; 2. evociranje; 3. fokusiranje; 4. uključenje.

Motivacijski razgovor vođen u zdravstvenim ustanovama promiče željene ishode na konzistentan način, s "malim" pomacima, ali u smislenom rasponu, ne očekuje se da će nekoga povrijediti a postignuti rezultati održavaju se tijekom najmanje jedne godine.

Ključne riječi: motivacijski razgovor, promjena, bolesnik

Ana Obidić
Ružica Čehulić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Važnost prehrane kod upalnih reumatskih bolesti

The significance of alimentation in inflammatory rheumatic diseases

Danas se sve više pridaje važnosti zdravoj prehrani, što je napredak u našem društvu. Da bi se zdravo hranili, moramo znati što treba svakodnevno unijeti prehranom. Dakle cjelovit obrok se sastoji od proteina, ugljikohidrata i masti. Preporučeni proteini su: puretina, piletina i riba. Preporučeni ugljikohidrati su: povrće i voće, integralna riža, tjestenina i integralni kruh. Preporučene masti su biljnog podrijetla: maslinovo, bućino, suncekretovo i laneno ulje.

Pitanje je kako prehranom reprogramirati zdravlje i umanjiti simptome upalne reumatske bolesti. Postoji više istraživanja, koja smatraju da:

Reumatoidni artritis mogu uzrokovati neke vrste hrane: mlijeko i žitarice jer mlijeko sadrži bjelančevinu kazein, a žitarice bjelančevinu gluten, koje mogu potaknuti obrambeni sustav na pretjeranu reakciju što izaziva upalu.

Kod ukočenosti i boli zglobova pomaže mediteranska prehrana bogata omega-3 esencijalnim masnim kiselinama, integralnim žitaricama te voćem i povrćem. Sva-

ki obrok treba sadržavati cjelovite ugljikohidrate i treba smanjiti unos ugljikohidrata koji sadrže gluten. Umjesto tjestenine preporuča se jesti bezglutensku, umjesto riže basmati rižu i jesti bezglutenski kruh. Mlijeko treba prestati piti, preporuča se jesti plavu ribu, voće i osobito zeleno lisnato povrće. Uvesti u prehranu sezamove sjemenke i tahini namaz koji je bogat kalcijem. Minimalno unositi šećer i proizvode koji sadrže šećer, a osobito umjetna sladila, kao i napitke koji ih sadrže. Jestu mahunarke kao što su leća, slanutak, grah. Dati prednost nemasnoj piletni i puretini koje su dobar izvor bjelančevina. Piti oko 1,5-2 l tekućine na dan, uključujući biljne čajeve, čaj od đumbira, kurkumu koristiti od začina, jer djeluju protuupalno.

Cilj rada je potaknuti na razmišljanje o zdravoj prehrani i promjeni prehrane koja bi bi prevenirala ili ublažila simptome upalne upalne reumatske ili neke druge kronične bolesti.

Ključne riječi: prehrana, upalne reumatske bolesti, ublažiti simptome

Vesna Barbarić
Julijana Tenodi Maraković

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Zdravstvena njega oboljelih od vaskulitisa

Medical care of vasculitis patients

Vaskulitisi kao autoimune bolesti mogu zahvatiti male i velike krvne žile, te tako izravno remete funkciju organa koje te žile opskrbljuju krvlju. Stoga je potrebna specifična zdravstvena njega i individualan pristup svakom bolesniku, sa ciljem poboljšanja kvalitete života. Pristup liječenja vaskulitisa je multidisciplinaran, te su uz liječnika i medicinsku sestru u liječenje i skrb uključeni i drugi stručnjaci (npr. fizijatar, fizioterapeut, psiholog, psi-

hijatar, patronažna služba, liječnik obiteljske medicine). Uloga medicinske sestre u tretmanu bolesnika s vaskulitisom je značajna, jer u suradnji s liječnikom i drugim članovima tima može i treba omogućiti bolesniku bolje upoznavanje i razumijevanje svoje bolesti, vraćanje optimizma, samopoštovanja i snage za daljnji život s tom kroničnom bolesti.

Ključne riječi: vaskulitis, zdravstvena njega

Perinka Dabić
Ivanka Jakovac

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

Zdravstvena njega u oboljelih od vaskulitisa

Medical care in vasculitis patients

Vaskulitis je upala krvnih žila, koja uzrokuje promjene na njihovim stijenkama. Vaskulitis može biti primarni i sekundarni. Simptomi vaskulitisa su različiti, ovisno o tome koje su krvne žile odnosno organi zahvaćeni. Uzroci vaskulitisa mogu biti nepoznati (primarni i sekundarni vaskulitis) i poznati (infekcija, alergijske reakcija na lijekove, u nekih malignih bolesti). Kod sumnje na vaskulitis vrlo je važno postaviti što raniju dijagnozu. Liječenje vaskulitisa ovisi o vrsti, ozbiljnosti i općem stanju bolesnika. Sama prehrana u bolesnika oboljelih od vaskuli-

tisa ne iziskuje posebne dijetetske zahtjeve, eventualno redukciju tjelesne težine u pretilnih bolesnika. Bolesnika treba upoznati s rizikom za potencijalne infekcije uslijed imunosupresivne terapije (naročito bolesnike koji primaju Ciklofosfamid), te na rizik za nastank osteoporoze zbog upotrebe glukokortikoida. U svemu ovome vrlo važnu ulogu ima medicinska sestra koja sudjeluje u dijagnosticiranju bolesti i provođenju terapije, kao i u vođenju i dokumentiranju sestrinske dokumentacije.

Cljučne riječi: vaskulitis, zdravstvena njega

Ana Borzić
Iva Perčin
Ana Cvitanić

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

Vaskulitis u bolesnika liječenih na Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split od siječnja 2010. do lipnja 2013. godine

Vasculitis in patients treated at the Department of Rheumatology and Clinical Immunology of the Clinical Hospital Centre Split from January 2010 till June 2013

Vaskulitisi su autoimune bolesti gdje se upalni proces zbiva u stijenci krvne žile bilo koje veličine i u bilo kojem organu, a na koži vrlo često.

U ovom radu glavni cilj je bio utvrditi pojavu i oblike vaskulitisa u bolesnika liječenih na odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBCa Split u periodu od siječnja 2010 godine do lipnja 2013.

Ustanovljeno je da je ovo oboljenje češće u žena u odnosu na muškarce i to u nešto manjem omjeru u odnosu

na podatke iz literature (3:1). U našem istraživanju 49% vaskulitisa javlja se u srednjoj životnoj dobi. U muškaraca je najčešći oblik vaskulitis Hoenoch-Schönlein purpura jednako prisutan u svim dobnim skupinama skupinama, dok je u žena kao najčešći vrstu temporalni arteritis temporalis koji je prisutniji u starijoj životnoj dobi. U žena je čest hipersenzitivni vaskulitis i to u srednjoj životnoj dobi.

Ključne riječi: vaskulitis, upala, pojavnost

Ružica Valent
Vesna Pithard
Ivančica Klaus

Klinika za dermatovenerologiju
Klinički bolnički centar Zagreb

Vasculitis allergica leukocytoclastica - uloga medicinske sestre

Vasculitis allergica leukocytoclastica - nurse's role

Vasculitis allergica leukocytoclastica je oblik upale krvnih žila (vaskulitisa) koji se klinički očituje pojavom sitnotočkastog crvenog osipa na koži, bolovima u zglobovima, a ponekad i u trbuhu, praćenih krvavim proljevima. Etiološki radi se o upali stijenke malih krvnih žila (kapilara venula) kao posljedica odlaganja imunih kompleksa u njihovim stijenkama. Obolijevaju podjednako i muškarci i žene, u svim dobnim skupinama. Leukocitoklastični vaskulitis najčešće se pojavljuje u vezi s infekcijama iako se može pojaviti i uz bolesti drugog uzroka.

Cilj ovog rada je obnoviti znanje i vještine koje medicinska sestra treba imati kako bi mogla provesti zdrav-

stvenu njegu kod bolesnika s leukocitoklastičnim vaskulitisom. To podrazumijeva prepoznavanje simptoma, praćenje i evidentirane simptoma bolesti (purpura, umor).

Medicinska sestra sudjeluje u dijagnostičkom procesu tijekom trajanja bolesti. Zdravstvena njega u procesu liječenja podrazumijeva znanja i vještine u primjeni kortikosteroidne terapije (lokalne i sistemske) te prepoznavanje nuspojava spomenute terapije, kao i primjena simptomatske terapije.

Ključne riječi: vasculitis allergica leukocytoclastica, uloga medicinske sestre

Josipa Kaurić¹
Sandra Mrmić¹
Jasminka Godinić²

¹Lječilište Topusko

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

Izvanzglobni reumatizam

Extraarticular rheumatism

Izvanzglobni reumatizam je pojam koji obuhvaća one reumatske bolesti koje ne zahvaćaju izravno zglobove nego strukture oko zglobova. To je jedan od najčešćih oblika reumatskih bolesti. Riječ je o upali i degenerativnim promjenama tetiva i hvatišta tetiva, njihovih ovojnica, burza i mišićnih fascija. Najčešći simptom je bol, ali nerijetko se javljaju i smanjeni opseg pokreta, a napose ako se radi o akutnoj upali. Načini liječenja izvanzglobnog reumatizma su individualni za svakog bolesnika. Oni obuhvaćaju sljedeće: 1. ukloniti i ublažiti djelovanje uzročnih čimbenika, 2. edukacija bolesnika, 3. simptomatsko liječenje. Medicinska sestra ima veliku ulogu u edukaciji bolesnika o tome kako da se pravilno upotrebljava dio tijela koji je zahvaćen izvanzglobnim reumatizmom, te na koji način zaštititi zahvaćene strukture. Između ostalog to može uključivati i privre-

menu primjenu udloga. Oporavak bolesnika koji boluju od izvanzglobnog reumatizma ovisi o više čimbenika među kojima su najvažniji uzrok promjene, dob bolesnika, te pridržavanje mjera liječenja. Kako su recidivi česti važno je aktivnosti svakodnevnog života prilagoditi tako da je iritacija struktura koje su zahvaćene izvanzglobnim reumatizmom što manja. Ulogu u tome može imati i zdrava prehrana (bogata vitaminima, mineralima i žitaricama), dok se preporuča izbjegavati konzumiranje alkohola i cigareta te smanjiti unos kofeina. Redovito i pravilno vježbanje je jedan od bitnih elemenata liječenja i prevencije novih epizoda bolesti, a treba se osigurati i primjereni odmor tijekom dana, kao i san tokom noći.

Ključne riječi: izvanzglobni reumatizam, uloga medicinske sestre, savjeti, edukacija

Renata Tomić
Marica Čargonja

Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

Učestalost respiratornih tegoba u osoba s invaliditetom

The frequency of respiratory difficulties in persons with disabilities

Pojam invaliditeta odnosi se na različite vrste i stupnjeve oštećenja, teškoća ili smetnji, odnosno, nepravilnosti u području fizičkog, psihičkog, psihofizičkog i socijalnog razvoja. Uzroci invaliditeta su različiti i brojni, a uvjetno ih možemo podijeliti na: nasljedne i stečene, endogene i egzogene, organske i funkcionalne, traumatične i bolesti. Fizikalna medicina i rehabilitacija je medicinska specijalnost fokusirana na područje dijagnostike i tretmane oštećenja povezanih sa bilo kakvom vrstom nesposobnosti, imajući kao glavni zadatak promociju funkcije i kvalitete života u svim populacijama bolesnika iz različitih oblasti medicine. Sam pojam "rehabilitacija" izveden je od latinskih riječi "re", što znači ponovno, te "habilitatio" - osposobljavanje, pa prema tome, pojam označava proces maksimalnog osposobljavanja za samostalan život i rad osoba koje su djelomično ili potpuno izgubile svoju samostalnost i spo-

sobnost zbog ozljede, bolesti, prirodene mane ili nekog drugog uzroka. U liječenju bolesnika važnu ulogu ima respiratorna fizioterapija. Cilj ovog rada bio je ukazati na važnost sestrinskih postupaka i primjene fizioterapije u prevenciji respiratornih komplikacija u bolesnika sa motoričkim poremećajima. Donosimo prikaz 10 bolesnika liječenih u Odjelu za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Centra za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC-a Rijeka. Proces zdravstvene njege i fizioterapije bitno utječe na razinu osposobljenosti, a cilj tih postupaka je maksimalni oporavak bolesnika i smanjenje respiratornih tegoba. Uzrok nastanka respiratornih komplikacija kod osoba sa motoričkim poremećajima je fizička neaktivnost.

Ključne riječi: invaliditet, fizikalna medicina i rehabilitacija, respiratorna fizioterapija, sestrinski postupci, respiratorne komplikacije

Iva Žagar

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Bolno rame ili prenesena bol?

Painful shoulder or translated pain?

Rameni zglob je najpokretljiviji zglob u ljudskom tijelu, a upravo ta pokretljivost se postiže na račun njegove anatomske nestabilnosti. Rame je analogno građeno kao zglob kuka, ali za razliku od zgloba kuka gdje je glava femura čvrsto fiksirana u kongruentni acetabulum, glava humerusa je u doticaju s puno manjom zglobnom ploštinom na lopatičnoj kosti. Stoga je rameni zglob prilično nestabilan zglob i da ne postoje obilni ligamenti i mišići koji ga okružuju i daju mu dinamičku stabilnost, rame bi i pri bezazlenoj kretnji moglo iskočiti iz svog ležišta.

Uloga ramena je pripremiti šaku za izvođenje najrazličitijih svakodnevnih životnih aktivnosti ali i mnogih složenih kretnji šake i ramena u različitim zanimanjima i športskim i drugim rekreativnim aktivnostima.

Postoji velik broj uzroka koji mogu dovesti do sindroma bolnog ramena, a klinička slika koja se može manifestirati na više načina ipak najčešće slijedi dva osnovna obrasca. U prvom slučaju bolovi u području ramena pojavljuju se naglo, akutno s ograničenjem funkcije ramenog zgloba, koja je obično prolazna i takvo stanje nazivamo akutno bolno rame.

Drugo, vrlo često stanje počinje neprimjetno s manjim bolovima u ramenu i postupno sve većim ograničenjem pokretljivosti ramena tako da u završnoj fazi gotovo da nisu mogući pokreti u ramenom zglobu. Nekada se za ova stanja upotrebljavao naziv periartritis ramena, a time se zapravo htjela označiti razlika prema promjenama koje se događaju u samom zglobu, jer se riječ periartritis odnosi na promjene mekih struktura oko samoga zgloba. Danas znamo da postoje brojni patološko-anatomske razlozi koji sudjeluju u nastanku oba sindroma, te izraz

periartritis nema više vrijednost kakva mu se pridavala ranije, te se sve manje rabi u medicinskoj literaturi.

Klinički pregled je ključan u određivanju patologije ramena, te je pritiskom na određena mjesta u ramenu moguće pobliže odrediti uzrok boli.

Izuzetno je bitno da se pri bolnome ramenu isključi neka udaljena patologija, jer bol može biti prenesena i iz drugog područja.

Uzroci udaljene boli mogu biti abdominalnog porijekla (žučni kamenci ili pankreatitis), srčana patologija (infarkt miokarda, perikarditis), plućni problemi a i druga stanja kao što su herpes zoster, Pagetov sindrom i cervikobrahijalni sindrom.

Liječenje akutnog bolnog ramena je potrebno što ranije. Bez obzira na uzrok boli potrebno je smanjiti bolove primjenom lokalnih obloga leda ili masažom uz pomoć leda tijekom nekoliko minuta, više puta na dan. Addukcijska kontraktura se sprječava primjenom potpazušnog jastučića jer na taj način postizemo odmak ruke od trupa i sprečavamo nastanak kontrakture ramena. Primjena nesteroidnih antireumatika ili analgetika može pomoći u suzbijanju boli osobito u prvih nekoliko dana bolesti. Katkad je vrlo korisna i lokalna infiltracija glukokortikoida u bolno mjesto koja obično dovodi do dramatičnog smanjenja boli i općeg poboljšanja simptoma.

Smirenjem akutne faze, ukoliko postoji funkcionalni deficit potrebno je nastaviti s provođenjem fizikalne terapije. Najvažnija fizikalna procedura je kineziterapija (terapija pokretom ili medicinska gimnastika), kojom nastojim postići puni, bezbolni opseg pokreta kao jedini zadovoljavajući funkcionalni ishod.

Ključne riječi: bolno rame, prenesena bol

Nevenka Rihtarić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Kompleksni regionalni bolni sindrom

Complex regional pain syndrome

Kompleksni regionalni bolni sindrom (CRPS) je karakteriziran bolnim vazomotornim i trofičkim poremećajima mišićno-koštanog sustava, kože, vaskularnog sustava i periartikularnih struktura.

Etiologija CRPS nije u cjelosti razriješena, ali se po kliničkoj slici može zaključiti da se radi o vazomotornoj nestabilnosti i disregulaciji vegetativnog živčanog sustava.

Uzroci nastanka CRPS mogu biti mnogobrojni: traume; kirurški zahvati na lokomotornom sustavu; neurološke bolesti i ozljede, kao CVI s posljedičnom hemiplegijom; kardiovaskularne bolesti - infarkt miokarda, koronarna tromboza; uzimanje nekih lijekova - antituberkolici, antiepileptici, barbiturati i dr.

Ovaj sindrom, poradi svoje složenosti susretali smo pod različitim nazivima: Sudeckov sindrom, algodistrofija, kauzalgija, akutna koštana atrofija, posttraumatska osteoporoza, posttraumatski vazospazam, sindrom rame-šake, refleksna simpatička distrofija...

Najnoviji naziv ove bolesti je kompleksni regionalni bolni sindrom - CRPS. Zašto? *Kompleksni* izražava raznolikost kliničkih manifestacija kod bolesnika tijekom trajanja, uz mogućnost upale te autonomnih, kutanih, motoričkih i distrofičkih promjena. *Regionalni* - zahvaćena određena regija - najčešće šaka i stopalo, ali se bol može širiti i izvan

područja početne lezije. *Bolni* - ključan simptom ove bolesti je bol (neproporcionalna veličini ozljede). *Sindrom* - skup različitih simptoma međusobno povezanih.

Simptomi: bol, oteklina, trofičke smetnje (koža, nokti, kosa), poremećaj autonomnog živčanog sustava (vazomotorni i sudomotorni), senzorni poremećaji (alodinija hiperalgezija, hiperestezija, hipoestezija i disestezija).

Razlikujemo tri stadija CRPS-a: akutni stadij - obično traje 1-3 mjeseca, distrofički 3-6 mjeseci i atrofički nekoliko mjeseci do godinu i više.

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike, laboratorij je nespecifičan, rtg nalazi u kasnijem stadiju, troetapnom scintigrafijom, termografijom, angioscintigramom, MMT te psihološkim testovima.

Liječenje je vrlo važno započeti što ranije. Uz medikamentoznu terapiju vrlo važnu ulogu ima fizikalna terapija kojoj je cilj smanjiti bol i oteklinu te restitucija funkcije (gibljivost zglobova, snaga mišića, koordinacija). Ako ovaj vid liječenja ne polučiti rezultate, preostaju kirurške intervencije u smislu blokada boli te psihoterapija. To je dugotrajan i mukotrpan posao što za bolesnika, ali i medicinski tim koji se njime bavi.

Ključne riječi: bol, oteklina, smanjen opseg pokreta i snaga mišića

Iva Lončarić
Martina Rilović

Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala
Klinički bolnički centar Zagreb

Kalcificirajuće tendinopatije u ramenu - učinkovitost ESWT-a

Calcifying tendinopathies of the shoulder - effectiveness of ESWT

Rame i rameni obruč složena su biomehanička i kineziološka cjelina. Rame je dinamički opterećen zglob koji ima zadaću u pripremi šake za izvođenje različitih te prijeko potrebnih svakodnevnih životnih radnji i aktivnosti. Strukturalna složenost te istovremeno visoka amplituda pokreta, čine rameni zglob izrazito podložnim nastanku bolnih stanja i sindroma. Najčešća kretanja u ramenom zglobu je abdukcija, uslijed koje, bilo izolirane ili u kombinaciji sa drugim kretanjama, tetiva mišića supraspinatusa biva najviše traumatizirani dio radi svog specifičnog položaja. Ponavljana nefiziološka opterećenja nadvladavaju sposobnost reparacije tkiva što dovodi do promjena u strukturi tetive. U tetivi promijenjene strukture, velika je pojavnost ubrzanog ulaganja prekomjernog depozita kalcija što rezultira nastankom kalcificirajućih tendinopatija. Bol je vodeći simptom uz smanjenje amplitude pokreta, a kontraktura je očekivana komplikacija jer je ramena zglobna čahura u stanju inaktivnosti i imobilnosti vrlo podložna nastanku kapsulitisa. Ciljana i pravovremena kineziterapija nužna je u sprečavanju nastanka kontrakture, a primjena desenzibilizacije u blokiranju prenošenja podražaja boli. Jedan od novijih terapijskih postupaka u neinvazivnom liječenju kalcificirajućih tendinopatija je terapija udarnim valom (ESWT, prema eng. *Extracorporeal Shock Wave Therapy*) nastala po principima djelovanja litotripsije. Udarne valove stvoreni u uređaju usmjeruju se na ciljano područje tijela gdje izazivaju nastanak mikrotrauma koje mijenjaju okoliš tkiva te time potiču mehanizme samoozdravljenja. U Kliničkom zavodu za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala KBC Zagreb provedeno je istraživanje o efikasnosti primjene terapije udarnim valom kod kalcificirajućih tendinopatija

ramenog zgloba, u tetivi mišića supraspinatusa. Istraživanje je provedeno u razdoblju od travnja 2012. do ožujka 2013. na uzorku od 60 radnoaktivnih ispitanika. Priroda posla u 80% ispitanika uključivala je konstantno statičko i/ili dinamičko opterećenje gornjih ekstremiteta (trgovci, skladištari, medicinske sestre, vozači motornih vozila veće kategorije, gospodarstvenici). Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine; u skupini A (n=30) je provedena fizioterapija prema algoritmu (kineziterapija i desenzibilizacija) i skupina B (n=30) u kojoj je provedena kineziterapija i terapija udarnim valom tri puta u razmaku od tjedan dana. U fizioterapeutsku procjenu uključene su mjere gibljivosti (goniometrija), vizualno analogna skala boli (VAS), procjena ASŽ-a (eng. *Simple Shoulder Test*) i trajanje liječenja. Dobiveni rezultati ukazuju na postojanje statistički značajne razlike u amplitudi pokreta kod skupine B, antefleksija ($t=2,156667 > 1,96$), vanjska rotacija ($t=2,133566 > 1,96$), dok unutarnja rotacija ne ukazuje na statistički bitne promjene ($t=0,916779 < 1,96$). VAS u skupini B pokazuje statistički značajnu razliku u smanjenju boli ($VAS < 5$, $p=0,05$, $t=4,966169 > 1,96$), a pokazatelji aktivnosti svakodnevnog života (n=12) testirani Simple Shoulder Testom ($p=0,05$, $t=5,3 > 1,96$) ukazuju na povećanje funkcionalnosti i djelatnosti. Vrijeme provođenja fizioterapije u skupini B, u prosjeku je iznosilo <30 dana, dok je u skupini A trajalo >40 dana. Prema dobivenim rezultatima u liječenju kalcificirajućih tendinopatija, posebice u mišićima rotatorne manžete ramena, terapija udarnim valom uz kineziterapiju je metoda izbora višestrukih dobrobiti.

Ključne riječi: kalcificirajuća tendinopatija, terapija udarnim valom

Nicolino Žura
Nevenka Rihtarić
Marija Jovanovac
Josip Draženović

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Mobilizacija ramenog zgloba u liječenju izvanzglobnog reumatizma

Mobilisation of shoulder joint in the extraarticular rheumatism treatment

Cilj nam je bio utvrditi učinkovitost mobilizacijskih vježbi ramena u liječenju izvanzglobnog reumatizma.

U ispitivanje je bilo uključeno 20 ispitanika svih dobnih skupina podijeljenih u dvije skupine. U prvoj skupini bilo je ukupno deset ispitanika (4 žene i 6 muškaraca) u kojih je proveden postupak pasivne mobilizacije ramena od strane fizioterapeuta, dok je druga skupina od također deset ispitanika (7 žena i 3 muškarca) provodila rasteretne vježbe u suspenziji uz kontrolu fizioterapeuta. Svi ispitanici su tijekom fizikalne terapije u trajanju od deset radnih dana dobivali i ostalu ordiniranu fizikalnu terapiju (IFS, TENS, krioterapija i sl.) te medikamente.

U svih ispitanika prije početka fizikalne terapije načinjeno je mjerenje gibljivosti ramena, te izmjerena bol na vizualno analognoj skali (VAS). Ista mjerenja provedena su po završetku fizikalne terapije.

Nakon provedene fizikalne terapije u obje skupine bolesnika došlo je do poboljšanja i u gibljivosti zgloba i u smanjenju boli. Antefleksija je u skupine sa pasivnom mobilizacijom prosječno poboljšana 32 stupnja, a u skupine

bolesnika sa rasteretnim vježbama prosječno poboljšana za 12 stupnjeva; retrofleksija u mobiliziranih poboljšanje za 4,5 stupnjeva, a u rasteretnih za 3 stupnja; abdukcija u mobiliziranih za 22,5 stupnja, a u rasteretnih za 9,5 stupnjeva; unutarnja rotacija u mobiliziranih 19,5 stupnjeva, a u rasteretnih 11,5 stupnjeva; izvanjska rotacija u mobiliziranih prosječno je poboljšana za 16 stupnjeva, a u rasteretnih 5,5 stupnjeva. VAS boli također je u mobiliziranih bilježio veće poboljšanje te sa početnih prosječnih $6,1 \pm 2,02$ na završetku mjerio $3,3 \pm 1,82$, dok je u bolesnika sa rasteretnim vježbama na početku prosječna vrijednost mjera 7 \pm 2,44, a na završetku 5,3 \pm 2,45.

Pasivna mobilizacija zgloba i rasteretne vježbe u suspenziji učinkovite su u liječenju izvanzglobnog reumatizma mada mobilizacijski postupci bilježe veća poboljšanja. Rezultate dobivene u ovom ispitivanju potrebno je potvrditi na većim skupinama i kroz dulje vremensko razdoblje, tj. do završetka liječenja.

Ključne riječi: rame, fizikalna terapija, mobilizacija, rasteretne vježbe

Mateja Znika¹
Iva Šklempe Kokić¹
Martina Varjačić²

¹Odjel za studij fizioterapije
Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru

²Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

Fizioterapijski postupci u bolesnika s lateralnim epikondilitisom

Physiotherapy procedures in patients with lateral epicondylitis

Epikondilitis pripada skupini ozljeda koje nastaju kao posljedica ponavljajućih radnji (eng. *repetitive strain injury* - RSI). Prvi opis simptoma koji upućuju na epikondilitis dao je njemački liječnik F. Runge 1873. godine. Godine 1882. H. Morris opisuje simptome u tenisača i uvodi termin "lawn tennis arm" - teniska ruka, a 1883. godine H. Major mijenja naziv u "tenis elbow" - teniski lakat. Lateralni epikondilitis pojavljuje se 7 do 10 puta češće nego medijalni (M. Pećina, 1992.).

Fizioterapijske intervencije se zasnivaju na načelima ublažavanja boli, kontrole upale, te pospješivanja cijeljenja mioentenziskog aparata i kontrole daljnje aktivnosti. One obuhvaćaju terapijske vježbe, ergonomski trening, aplikaciju pomagala, te primjenu fizikalnih agenasa. Fizioterapijski postupci trebaju biti prilagođeni određenoj fazi bolesti, te se određuju nakon provedene fizioterapijske procjene. U prvoj, akutnoj fazi postupci će biti usre-

dotočeni na kontrolu boli i na opseg pokreta. U drugoj, fazi oporavka nastoji se pospješiti fleksibilnost, povećati snaga i izdržljivost, te povećati funkcionalna aktivnost i povratak funkciji. U trećoj fazi nastojimo poboljšati snagu i izdržljivost, zadržati ili poboljšati fleksibilnost, te postići postepeni povratak na prijašnju razinu sporta ili radne aktivnosti. Prema dostupnim istraživanjima (Pienimaki, 1996., Strujis, 1996.) dokazano je da vježbe jačanja i istezanja daju bolje rezultate od terapije ultrazvukom u vremenskom periodu 6-8 tjedana. Isto tako je dokazano kako je manipulativna terapija učinkovitija u liječenju lateralnog epikondilitisa naspram masaže dubokom frikcijom i vježbama istezanja i jačanja u periodu od 3 do 6 tjedana (Pienimaki, 1996.) Treba se posebno naglasiti važnost edukacije bolesnika zbog mogućeg ponavljanja tegoba.

Ključne riječi: lateralni epikondilitis, fizioterapija

Inka Miškulin

Capta d.o.o. ♦ Rijeka

Antistres radionica

Antistress workshop

Antistres radionica je radionica u okviru koje se polaznici testiraju na skali stresa, podučavaju efikasnijim načinima suočavanja s potencijalno stresnim situacijama, kao i antistres tehnikama i tehnikama opuštanja. Stres na poslu, kako pokazuju istraživanja, najvećim djelom proizlazi iz nesporazuma na poslu i poteškoća u komunikaciji. Primjenjuju se suvremena dostignuća znanosti o percepciji i spoznaji u svrhu promjene verbalne i neverbalne komunikacije kako bi se upotrijebili potencijali polaznika u njihovom radu. Ova saznanja imaju indirektan utjecaj na smanjenje konflikata unutar sustava u kojem rade.

Ciljevi edukacije su podići kvalitetu komunikacije unutar sistema, kroz poboljšanje ophođenja s okolinom, učenje antistres tehnika i tehnika opuštanja, te primjena znanja rješavanja potencijalno konfliktnih situacija što dovodi do smanjenja stresa na poslu. Program je temeljen na aktivnostima, energičan, pun iskustvenih vježbi te relevantan - bavi se temama koje su relevantne za poboljšanje suočavanja sa stresom.

Primjenjivost i relevantnost učenja ostvarit će se kroz seriju praktičnih vježbi i igranja uloga oblikovanih da maksimiziraju učenje i primjenjivost naučenog.

Ključne riječi: stres, antistres radionica

Tonko Vlák

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

Sekundarna prevencija osteoporotičnih prijeloma i osteoanabolička terapija

Secondary prevention of osteoporotic fractures and osteoanabolic therapy

Osteoporozna je metabolička reumatska bolest, koju karakterizira progresivna promjena mikroarhitektonike kosti, što izravno znači i smanjenje kvalitete kosti te gubitak čvrstoće kosti. Upravo smanjena čvrstoće, patološki izmijenjena mikroarhitektonika i promijenjena kvaliteta kosti posljedično dovode do pojačane krhkosti kosti te povećanog rizika za prijelome.

Životni rizik za nastanak osteoporoze prisutan je kod 30% žena i 12% muškaraca, a rizik prijeloma raste s dobi i sve je učestaliji u starijoj životnoj dobi. U dobi iznad 50 godina, prijelom kosti uzrokovan osteoporozom očekuje se u 50% žena i 25% muškaraca. Značaj tih podataka i njihova važnost po zdravlje pojedinca najbolje se očituje iz činjenice da je rizik prijeloma kosti uzrokovan osteoporozom kod žena viši od rizika nastanka karcinoma dojke, ovarija ili materinice zajedno, dok je rizik prijeloma kod muškaraca viši od rizika karcinoma prostate.

Prema podacima velikih studija i meta-analizama prikupljenih epidemioloških podataka, dolazi se do zaključka kako otprilike svaka druga osoba s jednim osteoporotičnim prijelomom doživi i slijedeći osteoporotični prijelom u slučaju da ne liječi osnovnu metaboličku bolest, gdje rizik svakog očekivanog novog prijeloma raste eksponencijalno sa svakim slijedećim prijelomom.

Upravo spomenuti epidemiološki podaci prikupljeni diljem svijeta govore o rizicima i očekivanoj učestalosti novonastalih osteoporotičnih nisko energetske prijelom ili prijelom zbog krhkosti kosti, po kojima se očekuje da se svake 3 sekunde u sveukupnoj populaciji dogodi jedan novi osteoporotični prijelom, odnosno gotovo 25.000 prijeloma dnevno ili 9 milijuna osteoporotičnih prijeloma godišnje. To značajno doprinosi rečenoj specifičnoj patologiji, s posljedičnom neizmjernom patnjom bole-

snika, onesposobljenošću, rušenjem kvalitete života i zapanjujućem porastu potrošnje u zdravstvu.

U SAD-u se godišnje dogodi 2 milijuna osteoporotičnih prijeloma i 300.000 prijeloma kuka. U Hrvatskoj, prema podacima Hrvatskog društva za osteoporozu, se očekuje oko 18.000 osteoporotičnih prijeloma godišnje, od čega je 3.000 prijeloma kuka. Prijelom kuka najviše onesposobljava bolesnika, budući da za posljedicu u 80% slučajeva nalazimo gubitak samostalnosti bolesnika, 30% tih bolesnika ostaju trajni invalidi, 25% ih zahtjeva trajnu pomoć u kući, a 20% ih umire unutar godinu dana nakon prijeloma, zbog komplikacija na koje moderna medicina ne može utjecati. Razina razvoja moderne medicine i posljedična odgovornost za bolesnike, navedene podatke teško može tolerirati, kako u javnozdravstvenom, tako i u stručno medicinskom smislu.

Dakle, osteoporotični prijelom je znak postojanja teške osteoporoze i značajan čimbenik rizika za nove prijelome s visokim rizikom ometenosti i smrtnosti.

S obzirom na poznatu činjenicu da je gotovo polovina bolesnika s prijelomom kuka ranije imala i osteoporotični prijelom kralješka ili palčane kosti, te da je svaka šesta žena u postmenopauzi imala prijelom zbog krhkosti kosti, brojnost ovakvih bolesnika dovela je do nužnosti razvoja strategije onoga što nazivamo "sekundarne prevencije prijeloma".

Cilj strategije sekundarne prevencije prijeloma se u najkraćim crtama može definirati: "liječenjem nakon prvog osteoporotičnog prijeloma spriječiti novi prijelom". Bolesnik koji preživi prvi prijelom kuka, najčešće je hospitaliziran i stoga lakše dostupan i nužnoj obradi i daljnjem liječenju uzroka prijeloma, a samim time se kod njega lakše može provesti i sekundarna prevencija prijeloma.

Meta-analiza farmakoterapije tj. lijekova, koji su u svijetu odobreni za liječenje osteoporoze, ukazuju kako se može postići 30-50% smanjenje pojavnosti prijeloma uz trogodišnju farmakoterapiju. Također, liječenje bolesnika s osteoporotičnim prijelomom može smanjiti i sveukupnu incidenciju prijeloma kuka za 20-25%.

Od farmakoterapijskih pripravaka, pokazalo se da najveći utjecaj na poboljšanje kvalitete života, (djelujući na bol već nakon nekoliko mjeseci liječenja, a time i na poboljšanje funkcijskih sposobnosti bolesnika) i kvalitetu života, ima utjecaj osteoanaboličke terapije teriparatidom. Istovremeno, činjenica je da manje od 50% bolesnika s prijelomom kuka ili nevertebralnim prijelomom prima odgovarajuću terapiju. Prema usvojenim smjernicama, sve osteoporotične prijelome treba obraditi, a 70% bolesnika onda zahtjeva i adekvatno liječenje. Nažalost, u svakodnevnoj kliničkoj praksi često se uočava nepridržavanje nacionalnim smjernicama.

Ortopedi i traumatolozi su često jedini liječnici koji bolesnika vide u jedinicama hitnog prijema. Imaju odgovornost ne samo sanirati prijelom, već i procijeniti da li prijelom može biti povezan s osteoporozom te dijagnosticirati osteoporozu. Njihova je uloga važna i kod koordinacije sekundarne prevencije prijeloma s drugim liječnicima, koji onda sudjeluju u dugoročnoj skrbi i ishodu liječenja bolesnika s osteoporotičnim prijelomom. American Orthopaedic Association navodi pet razloga za prevenciju sekundarnih prijeloma nakon nisko-energetskog prijeloma kao prvi korak za poboljšanje stanja lokomotornog sustava i općeg zdravlja: (I) nisko-energetski prijelom kod odraslih je upozoravajući događaj, koji ukazuje na prisutnost krhkog skeleta i ukazuje na visoki rizik za budući prijelom s posljedičnom invalidnošću, ako ne i smrću; (II) opsežna dokumentacija ukazuje da bolesnici s nisko energetskim prijelomom ne primaju

odgovarajuću skrb; (III) kirurzi (ortopedi/traumatolozi) su u jedinstvenoj prilici da olakšaju i poboljšaju skrb niskoenergetskih prijeloma; (IV) činjenica postojanja prijeloma omogućuje ortopedima/traumatolozima trenutak pogodan za poduku i priliku da se utječe na bolesnika i liječnika primarne zdravstvene zaštite; (V) kako postoji konsenzus da je niskoenergetski prijelom znak slabe kvalitete kosti, sukladno medicini temeljenoj na dokazima (za liječenje osteoporoze povezane s prijelomima) potrebno je započeti što prije adekvatno liječenje osteoporoze, prema smjernicama.

Klinička praksa pokazuje da je značajnija uključenost ortopeda/traumatologa u liječenju bolesnika s osteoporotičnim prijelomima često nedovoljna zbog vremenskog ograničenja boravka bolesnika na njihovim odjelima. Potrebno je poticati ortopede i traumatologe u preuzimanju aktivnije uloge zaštite bolesnika s osteoporotičnim prijelomima, a kako bi prepoznali visoko rizične bolesnike, postavili dijagnozu osteoporoze u bolesnika s prijelomima, smanjili rizik budućih prijeloma i značajno poboljšali dugotrajnu skrb i ishode liječenja. U međuvremenu kao jedan od prvih koraka na tom putu nameće se potreba kreiranja najnužnijih i jednostavnih protokola (jasnih procedura postupanja) za liječenje bolesnika s osteoporotičnim prijelomom na razini svake bolnice koji će osigurati automatizam u otkrivanju rizičnih bolesnika te njihovo povezivanje/upućivanje specijalistima u bolničkim jedinice gdje mogu dobiti odgovarajuće liječenje. To će dovesti do najprikladnijeg načina dugotrajne skrbi i liječenja, potvrditi važnost nužnog multidisciplinarnog pristupa osteoporozu, te u konačnici dovesti i do financijske uštede u liječenju ovih bolesnika.

Ključne riječi: osteoporotični prijelom, sekundarna prevencija, osteoanabolička terapija

Srđan Novak¹
Dušanka Martinović Kaliterna²

¹Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

²Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

Rituksimab u liječenju ANCA vaskulitisa - od kliničkih studija do kliničke primjene

Rituximab in treatment of ANCA vasculitides - from clinical studies to clinical application

Rituksimab je monoklonsko protutijelo usmjereno na CD-20 pozitivne B limfocite. Tijekom proteklih 16 godina učinkovitost i sigurnost primjene rituksimaba u liječenju reumatoidnog artritisa, kronične limfocitne leukemije i Ne-Hodgkin limfoma dokazana je u mnogobrojnim kliničkim ispitivanjima te objavljeno u brojnim publikacijama.

Osim u ovim indikacijama, dokazana je učinkovitost i sigurnost primjene rituksimaba u ANCA vaskulitisa. Vaskulitis je upala stijenke krvne žile i može zahvatiti bilo koje tkivo ili organ. Standardno liječenje uključuje primjenu steroida, ciklofosfamida te terapiju održavanja azatioprinom. Kako su ispitivanja pokazala da važnu ulogu u patogenezi vaskulitisa imaju B limfociti, u liječenje ove bolesti uključuje se i rituksimab u dozi od 375 mg/m² jednom tjedno kroz 4 tjedna.

RAVE ispitivanje provedeno je na 197 bolesnika sa Wegenerovom granulomatozom i mikroskopskim poliangiitisom. Primarna mjera ishoda bio je postotak bolesnika koji su postigli remisiju tijekom liječenja rituksima-

bom u usporedbi sa standardnim liječenjem ciklofosfamidom u trajanju od 6 mjeseci. Ispitivanje je pokazalo da je rituksimab učinkovit lijek kojim se postiže remisija u liječenju bolesnika sa Wegenerovom granulomatozom i mikroskopskim poliangiitisom.

Ukupan sigurnosni profil rituksimaba bio je postojan i u skladu sa ranije provedenim ispitivanjima.

RITUXVAS ispitivanje provedeno je na 44 bolesnika sa novodijagnosticiranim ANCA vaskulitisom kod kojih je zahvaćen bubreg (biopsijom dokazan nekrotizirajući glomerulonefritis). Primarna mjera ishoda bio je postotak bolesnika koji su postigli remisiju tijekom liječenja rituksimabom u usporedbi sa standardnim liječenjem ciklofosfamidom u trajanju od 6 mjeseci.

Ispitivanje je pokazalo da je rituksimab učinkovit u liječenju ANCA vaskulitisa u bolesnika u kojih je zahvaćen bubreg. Sigurnosni profil lijeka bio je podjednak u obje ispitivane skupine bolesnika.

Ključne riječi: ANCA vaskulitisi, liječenje, klinička ispitivanja

Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Rana remisija bolesti

Early remission

Postizanje dugotrajne remisije bolesti je vrlo važni cilj u liječenju reumatoidnog artritisa. Remisija bolesti uključuje gotovo potpunu supresiju bolesti. Najbolji učinci postižu se kada liječenje započne u prva 3 mjeseca trajanja bolesti i iskoristi prilika za remisiju - 'window of opportunity'.

Tocilizumab, humanizirano monoklonsko protutijelo IgG1 na receptor humanog interleukina-6 (IL-6), indiciran je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika. U slučaju nepodnošenja MTX a ili kad trajno liječenje MTX om nije primjereno, tocilizumab se može primijeniti u obliku monoterapije. Temeljem radioloških snimaka zglobova po-

kazano je da tocilizumab u kombinaciji s metotreksatom usporava progresiju oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju. Djelotvornost tocilizumaba u ublažavanju znakova i simptoma RA ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, multicentričnih ispitivanja. U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg imali statistički značajno više stope odgovora prema kriterijima ACR 20, 50 i 70 nakon 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.

Hrvatsko reumatološko društvo je 2013. uvrstilo tocilizumab u biološke lijekove prvog izbora u cilju postizanja rane remisije bolesti u slučaju izostanka očekivanog učinka temeljne terapije (DMARDs).

Ključne riječi: tocilizumab, remisija bolesti, učinkovitost

Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Različite opcije u liječenju bolesnika sa reumatoidnim artritisom

Different options in treatment of patients with rheumatoid arthritis

Prema smjernicama HRD, odraslim bolesnicima sa reumatoidnim artritisom preporuča se početak liječenja metotreksatom (koji je temeljni lijek u liječenju ove bolesti) ili DMARD-om, a nakon toga dodavanje biološkog lijeka metotreksatu. Međutim, podaci iz svjetskih registara pokazuju da u 20-40% odraslih bolesnika sa reumatoidnim artritisom metotreksat nije učinkovit, uzrokuje neželjene pojave, kontraindiciran je ili postoji nesuradljivost bolesnika prilikom uzimanja ovoga lijeka. To značajno utječe na uspjeh liječenja i daljnji tijek bolesti.

Neučinkovitost i neželjene pojave najčešći su razlozi prekidanja liječenja metotreksatom. U skupini takvih bolesnika mogućnosti daljnjeg liječenja su sljedeće: primjeniti s.c. oblik metotreksata, smanjiti dozu, primjeniti drugi

DMARD ili primjeniti biološku monoterapiju. Prilikom odabira optimalne terapijske opcije liječnik treba uzeti u obzir komorbiditete i istodobnu primjenu drugih lijekova, kliničke dokaze o učinkovitosti pojedinih lijekova, neželjene pojave, suradljivost bolesnika te troškove liječenja.

Brojna ispitivanja pokazala su da je biološka monoterapija učinkovita i sigurna opcija za značajan broj bolesnika sa reumatoidnim artritisom u kojih liječenje metotreksatom nije moguće. U zaključku preglednog rada Emery i suradnici iz 2013. se navodi da je tocilizumab jedini biološki lijek čija je učinkovitost u monoterapiji usporediva s učinkovitosti kombinacije biološke terapije i metotreksata.

Ključne riječi: metotreksat, neučinkovitost, monoterapija

Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Pogled na sigurnosni profil liječenja RA - što nam donose podaci o dugoročnoj primjeni bioloških lijekova

A view to the RA treatment safety profile - what will the data on long-term biologics application bring

Bolesnici sa reumatoidnim artritismom imaju povećan rizik obolijevanja od različitih bolesti te povećanu smrtnost. Očekivano trajanje života ovih bolesnika u usporedbi sa zdravom populacijom smanjeno je za 3-18 godina.

Bolesnici s RA najčešće obolijevaju od ozbiljnih infekcija (posljedica primjene glukokortikoida i anti TNF lijekova koji povećavaju rizik od razvoja infekcija), kardiovaskularnih bolesti te malignih bolesti.

Ispitivanja tocilizumaba u liječenju RA pokazala su da stopa ozbiljnih infekcija, malignih oboljenja i pojave kardiovaskularnih incidenata tijekom dugotrajnog liječenja ovim lijekom ostaje stabilna. Liječenje tocilizumabom pokazalo je pozitivan učinak i na komorbiditete koji su često pridruženi reumatoidnom artritisu kao što su osteoporoza, inzulinska rezistencija i anemija.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, liječenje, sigurnosni profil

Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Febuksostat

Febuxostat

Urični artritis je bolest odlaganja kristala mononatrijskog urata u zglobove od koje obolijeva 1-2% odraslih osoba u razvijenim zemljama. Hiperuricemija je najveći rizik razvoja gihta. Mokraćna kiselina nastaje razgradnjom purina sintetiziranih u organizmu ili unesenih hranom. Dugoročna strategija liječenja gihta usmjerena je na regulaciju uricemije do hiposaturacijske vrijednosti mokraćne kiseline u serumu. Prema preporukama Evropske lige protiv reumatizma (EULAR, od eng. *European League Against Rheumatism*) za liječenje gihta, ciljna vrijednost uricemije iznosi 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl). Konzistentno održavanje zadanih vrijednosti s vremenom otapa kristale, tofe i smanjuje broj ataka gihta. Alopurinol je donedavno bio praktično jedini lijek za sniženje urata u krvi, a zadnjih nekoliko godina pridružio mu se febeksostat koji je u Hrvatskoj odobren 2012. godine u obliku obloženih tableta od 80 i 120 mg koje se uzimaju jednom dnevno. Febeksostat je oralni nepurinski inhibitor ksantin oksidaze namijenjen bolesnicima s kroničnom hiperuricemijom i gihtom u kojih alopurinol nije bio djelotvoran te onih s oštećenom funkcijom bubrega. Registracija febeksostata odobrena je na temelju rezultata 3 ključna klinička ispitivanja.

FACT (eng. *Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial*) ispitivanje usporedbe učinkovitosti febeksostata i alopurinola je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III u trajanju od 52 tjedna provedeno u 760 bolesnika među kojima je po 1/3 primala febeksostat 80 mg, febeksostat 120 mg i alopurinol 300 mg jednom dnevno kroz 52 tjedna. Sve 3 podskupine su prvih 8 tjedana ispitivanja dobivale naproksen ili kolhicin za prevenciju atake gihta. Primarni cilj istraživanja bio je postići vrijednost urata ispod 6 mg/dl (357 $\mu\text{mol/l}$). Ciljna razina urata postignuta je u 53%/62% bolesnika liječenih febeksostatom 80 mg/120 mg i u 21% u kojih je primijenjen alopurinol. U sve 3 podskupine bolesnika broj nuspojava bio je podjednak, a najčešće su registrirani po-

remećaj jetrenih enzima, proljev, glavobolja i mišićnokostani simptomi. U podskupinama na febeksostatu prijavljena su 4 fatalna ishoda, neovisna o terapiji gihta.

APEX (The Allopurinol and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat) je multicentrično kliničko ispitivanje III faze, trajanja 28 tjedana s ciljem ocjene učinka i podnošljivosti febeksostata, alopurinola i placeba u bolesnika s normalnom i oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 1,5 do 2 mg/dl). Uključeno je 1072 bolesnika koji su primali febeksostat (80, 120 ili 240 mg jednom dnevno), alopurinol (100 ili 300 mg jednom dnevno ovisno o renalnoj funkciji) ili placebo. Sve podskupine su prvih 8 tjedana ispitivanja dobivale naproksen ili kolhicin za prevenciju atake gihta. Pratila se razina mokraćne kiseline u krvi (ciljna vrijednost ispod 6 mg/dl), broj ataka tijekom studije, smanjenje veličine i broja tofa. U bolesnika na febeksostatu 80/120/240 mg ciljna vrijednost postignuta je kod njih 48%/65%/69% u usporedbi s 22% onih na alopurinolu i 0% na placebo. U podskupini bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije liječenih febeksostatom značajno veći broj postigao je zadanu razinu mokraćne kiseline u krvi. Incidencija nuspojava i kardiovaskularnih incidenata bila je jednaka u svih podskupina, nije zabilježen niti jedan smrtni ishod.

CONFIRMS (The Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in Subjects with Gout) je najveća klinička studija usporedbe učinka febeksostata (40 i 80 mg) i alopurinola (300 mg) provedena kod 2269 bolesnika kroz 28 tjedana s istim primarnim ciljem istraživanja kao i prethodne studije. Najbolji rezultat postignut je febeksostatom u dozi 80 mg s kojom je u 67% bolesnika postignut učinak dok su alopurinol i febeksostat 40 mg snizili koncentraciju mokraćne kiseline na zadanu vrijednost u 40% bolesnika. U bolesnika s blažim do osrednjim kroničnim oštećenjem bubrega (n=1483 od n=2269) febeksostat se pokazuje efikasnijim u odnosu na dozu febeksostata 40 mg i alopurinol.

Rezultati studija ukazuju na nedvojbenu djelotvornost febeksostata u bolesnika s gihtom, hiperuricemijom i oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na alopurinol.

Alopurinol je tradicionalna terapija hiperuricemije, a standardna i najčešća doza je 300 mg dnevno kojom se u 30% bolesnika postižu ciljane razine mokraćne kisel-

ne dok se febeksostatom u dozi od 80 mg, u više od 50% bolesnika dobiva isti efekt. Febeksostat ima zadovoljavajuću djelotvornost i sigurnosni profil kod standardnih doza lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega te se u velikog broja bolesnika mogu postići ciljevi zadani u preporukama EULAR-a za liječenje gihta.

Ključne riječi: febeksostat, giht

Branimir Anić¹
Đurđica Babić-Naglić²
Marija Glasnović³
Simeon Grazio⁴
Tatjana Kehler⁵
Dušanka Martinović Kaliterna⁶
Ksenija Maštrović Radončić⁷
Jadranka Morović-Vergles⁸
Srđan Novak⁹
Dijana Perković⁶
Višnja Prus³
Tonko Vlasković¹⁰

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

³Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek

⁴Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

⁵Thalassotherapia Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
bolesti srca, pluća i reumatizma

⁶Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

⁷Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinička bolnica "Sveti Duh" ♦ Zagreb

⁸Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

⁹Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

¹⁰Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

Retrospektivna analiza podataka o liječenju golimumabom bolesnika s upalnim reumatskim bolestima u Hrvatskoj

Retrospective analysis of golimumab treatment in patients with inflammatory rheumatic diseases in Croatia

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo usmjereno na čimbenik nekroze tumora-alfa (eng. skr. TNF- α). Inhibitori TNF- α predstavljaju standard u liječenju reumatoidnog artritisa (RA), ankilozantnog spondilitisa (AS) i psorijatičnog artritisa (PsA).

Cilj ovog rada bio je retrospektivno analizirati podatke iz stvarnog života o liječenju bolesnika s RA, AS i PsA golimumabom u dvogodišnjem razdoblju, u Hrvatskoj.

U ovo istraživanje uključeno je 105 bolesnika s upalnim reumatskim bolestima koji su u razdoblju od lipnja 2011. do lipnja 2013. liječeni golimumabom: od toga bilo je 46 bolesnika s RA, 28 s PsA i 31 bolesnik s AS. Analiza je obuhvatila bolesnike za koje postoje podaci o praćenju kroz najmanje 12 tjedana, pa se zbog relativno recentnog uvođenja terapije broj bolesnika smanjivao sukladno trajanju liječenja. Podaci koji su analizirani bili

su: trajanje liječenja, SE, CRP, broj bolnih i broj otečenih zglobova, ocjena bolesti (mjereno na VAS), DAS28/BASDAI, HAQ/BASFI, te izvanzglobne manifestacije, kao i razlog eventualnog prekida terapije.

RA. Prije uvođenja terapije golimumabom, u 76% bolesnika bolest je trajala duže od 5 godina, a prosječna aktivnost bolesti mjerena DAS28 bila je 6,6. Primjena golimumaba rezultirala je smanjenjem upalnih parametara bolesti (SE, CRP), smanjenjem aktivnosti bolesti mjereno DAS28 (poboljšanje $\geq 1,2$) u 81% bolesnika te postizanjem remisije ili niske aktivnosti bolesti u 32% bolesnika već nakon 12 tjedana liječenja. Također, u istom je razdoblju vidljivo poboljšanje fizičkih funkcija u 77% bolesnika (pad vrijednosti HAQ s 1,75 na 1,2). Postignuti odgovor na terapiju je uz daljnja poboljšanja bio je održan kroz 48 tjedana praćenja. Liječenje golimumabom je prekinuto u 11 bolesnika, od toga u 7 bolesnika zbog nepostizanja zadovoljavajućeg odgovora na terapiju, u 2 bolesnika zbog nuspojava /simptomi slični gripi, edem/crvenilo lica) i u 2 bolesnika zbog drugih razloga.

PsA. Prije uvođenja terapije golimumabom u 75% bolesnika bolest je trajala duže od 5 godina, a prosječna aktivnost bolesti mjerena DAS28 bila je 5,6. Primjena golimumaba rezultirala je smanjenjem upalnih parametara bolesti (SE, CRP), smanjenjem aktivnosti bolesti mjereno DAS28 (poboljšanjem $\geq 1,2$) u 89% bolesnika te posti-

zanjem remisije odnosno niske aktivnosti bolesti u 70% bolesnika nakon 36 tjedana liječenja. Također je vidljivo poboljšanje fizičkih funkcija (pad vrijednosti HAQ s 1,6 na 0,7 u 36. tjednu) kao i izvanzglobnih manifestacija: kožnih promjena, promjena na noktima, entezitisa i daktilitisa. Liječenje golimumabom je prekinuto u 2 bolesnika, u jednog bolesnika zbog nepostizanja zadovoljavajućeg odgovora, a u drugog zbog kožnih nuspojava.

AS. Prije uvođenja terapije golimumabom, u 39% bolesnika bolest je trajala duže od 5 godina, a prosječna aktivnost bolesti mjerena BASDAI bila je 6,6. Primjena golimumaba rezultirala je 50% poboljšanjem aktivnosti bolesti prema BASDAI u 82% bolesnika, poboljšanjem BASFI u 64% bolesnika, te entezitisa u 80% bolesnika nakon 36 tjedana liječenja. Liječenje golimumabom je prekinuto u 5 bolesnika, u četiri bolesnika zbog nepostizanja zadovoljavajućeg odgovora, a u jedne bolesnice zbog planirane trudnoće.

Prema podacima ovog istraživanja primjena golimumaba u indikacijama RA, AS i PsA u "stvarnom životu", u Hrvatskoj rezultirala je smanjenjem upalnih laboratorijskih parametara bolesti, poboljšanjem kliničkih znakova i simptoma bolesti, poboljšanjem fizičke funkcije te smanjenjem izvanzglobnih manifestacija bolesti uz povoljan sigurnosni profil.

Ključne riječi: golimumab, reumatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozantni spondilitis, liječenje

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

Risbon® **- risedronat novog, mjesečnog načina doziranja**

Risbon® **- risedronate of a novel, monthly dosing regiment**

Bisfosfonati su prva linija lijekova za prevenciju i liječenje primarne i sekundarne osteoporoze, a njihov glavni mehanizam djelovanja je smanjenje resorpcije kosti djelovanjem na osteoklaste. U kliničkoj se praksi najčešće koriste bisfosfonati koji sadrže dušik (amino-alkilni i heterociklični). U Hrvatskoj je odnedavno dostupan Risbon®, risedronat koji se uzima dva uzastopna dana, jedan put mjesečno (75 mg, 2CDM).

Studija bioekvivalencije je pokazala linearni odnos plazmatske koncentracije lijeka i farmakokinetike između risedronata 5 mg/dan i 75 mg 2CDM. U dvogodišnjoj multicentričnoj, dvostruko-slijepoj, paralelnoj studiji s aktivnom kontrolom uspoređene je učinak risedronata 5 mg/dan i 75 mg 2CDM, u liječenju žena s postmenopauzalnom osteoporozom (N=1229). Risedronate 75 mg 2CDM nije bio inferioran dozi lijeka 5 mg/dan, a nakon 12 mjeseci je srednja promjena mineralne gustoće kosti u području slabinske kralježnice (BMD LS) bi-

la $3,4 \pm 0,16\%$ i $3,6 \pm 0,15\%$. Nakon 24 mjeseca BMD LS je porasla $4,2\% \pm 0,19\%$ u skupini 75 mg 2CDM i $4,3 \pm 0,19\%$ u skupini 5 mg /dan. Razlika u između dva režima liječenja je bila 0,17 (95% CI -0,35 do 0,68). Razlike nisu bile značajne niti u sekundarnim ishodima (promjene BMD-a u području kuka i promjene biljega koštane pregradnje). Oba režima primjene risedronata su bila dobro podnošljiva i sigurna.

Do sada je više od 100 milijuna ljudi u terapiji osteoporoze, a kao značajan problem liječenja se izdvojila perzistencija i adherencija. Rjeđe doziranje je povezano s višom perzistencijom, manjim "drop outom" te boljom suradljivošću bolesnika. Zaključno, Risbon® je nova opcija u liječenju bolesnika osteoporozom, koja bi, s obzirom na bolju adherenciju, trebala imati i bolju učinkovitost.

Ključne riječi: bisfosfonati, mjesečni, osteoporoza, risedronat, učinkovitost.

Porin Perić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Alfakalcidiol (Alpha D3®) **- novost u liječenju bolesnika** **s D hipovitaminozom i osteoporozom u Hrvatskoj**

Alfacalcidol (Alpha D3®) **- a novel agent in treatment of patients** **with vitamin D deficiency and osteoporosis in Croatia**

Osteoporoza je sistemska skeletna bolest smanjenja koštane mase i s mikroarhitekturnim promjenama koštanog tkiva, s posljedičnim povećanim rizikom za frakture. Dijagnosticira se kvantitativnim mjerenjem gustoće kosti. Najčešće su osteoporotične frakture kralježnice, kuka, distalne podlaktice i proksimalne nadlaktice. Vjerojatnost preostalog života (eng. *remaining lifetime probability*) u žena u menopauzi s bilo kojom frakturom dostiže istu onu u karcinomu dojke (oko 12%). Vjerojatnost frakture na bilo kojem mjestu je 40% veća u Zapadnoj Europi, što je blizu one koronarne bolesti.

Usprkos aktivnostima međunarodnih udruga za osteoporozu i preporukama Hrvatskoga društva za osteoporozu, Hrvatskoga reumatološkog društva te nacionalnim inicijativama, posljedice ekonomskog i socijalnog učinka treba tražiti u činjenici da u velikom broju slučajeva bolest nije adekvatno prepoznata ili liječena. Prevalencija osteoporoze raste iz godine u godinu. Veliki broj žena u postmenopauzi nema adekvatnu razinu vitamina D u serumu, što vodi k razvitku osteoporoze. Temeljem istraživanja i podataka hrvatskih epidemioloških studija utvrđen je isti trend u Hrvatskoj. Iznimno je važno na nacionalnoj razini koordinirati aktivnosti ranog otkrivanja i pravodobnog liječenja osteoporoze, kako bi se dugoročne i nesagledive posljedice bolesti u budućnosti smanjile. Napredak medicinske znanosti, bolje razumijevanje etiologije, patofizioloških mehanizama i protokoli liječenja omogućavaju stupnjevanje bolesti prema smanjenom sadržaju gustoće kosti. Preporučene terapijske smjernice vode k potrebi uključivanja suplementacijske

terapije vitaminom D i kalcijem, radi poboljšanja ukupne razine vitamina D u serumu.

Zadnjih godina vlada veliki interes za vitamin D i njegove fiziološke funkcije. Vitamin D ima važnu ulogu u funkciji koštanog i nekoštanih dijelova ljudskog tijela. Opisano je nekoliko stupnjeva nedostatka vitamina D, od insuficijencije do deficita. Insuficijencija uzrokuje porast serumskih razina parathormona (PTH), što može dovesti do pojačane resorpcije kosti i do osteoporoze. Teški deficit vitamina D uzrokuje rahitis i osteomalaciju. Neadekvatan status vitamina D u tijelu može biti predisponirajući činitelj mišićne slabosti, sklonosti padovima s negativnim utjecajem na gustoću kosti (eng. *bone mineral density* - BMD) što sve vodi povećanom riziku za osteoporotične frakture. Nedostatak vitamina D može utjecati i na druge organske sustave, budući da receptora za vitamin D ima u različitim tkivima koja nisu direktno povezana s metabolizmom minerala. Adekvatan status vitamina D povezan je s boljom fizičkom aktivnošću i smanjenim rizikom kardiovaskularnih i autoimunih bolesti, a može imati i povoljne učinke na prevenciju infekcija. Prema hrvatskim i svjetskim podacima veliki broj postmenopausalnih žena ima izražen deficit vitamina D, te zahtijeva terapiju vitaminom D. Prema hrvatskim podacima autora iz 2010. godine 92,5% žena u postmenopauzi nema adekvatan status vitamina D u plazmi, slično i u većini drugih zemalja.

Alfakalcidiol pripada skupini analoga vitamina D. Vitamin D se hidrosilira u jetri i kasnije u bubregu do svoje aktivne forme i taj se oblik može davati bolesnicima

s teškim oštećenjem bubrega ili jetre, ako trebaju takvu terapiju. Alfakalcidiol (1-alfa-hidroksikolekalciferol) se vrlo brzo pretvara u kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol) u jetri, koji je glavni metabolit kolekalciferola (vitamina D3) u održavanju homeostaze kalcija i fosfata. Glavni mehanizam djelovanja oslanja se na povećanje koncentracije 1,25-dihidroksikolekalciferola u krvotoku, što uzrokuje povećanu apsorpciju kalcija i fosfata u crijevima. Time se poboljšava mineralizacija kostiju, smanjuju razine paratireoidnog hormona i inhibira apsorpcija kostiju. U osoba narušene 1-alfa-hidroksilacije u bubrezima, primjena alfakalcidola omogućuje dostatno stvaranje kalcitriola i time neutralizira nedostatak vitamina D.

Alfakalcidiol je indiciran u svim stanjima u kojima je poremećaj metabolizma kalcija zbog poremećaja 1- α hidroksilacije, kao što je oslabljena funkcija bubrega. Glavne indikacije su: a) renalna osteodistrofija; b) hiperparatireoidizam (s bolešću kostiju); c) hipoparatireoidizam; d) neonatalna hipokalcemija; e) nutritivski i malapsorpcijski rahitis i osteomalacija; f) rahitis ovisan o vitaminu D i osteomalacija; g) hipofosfatemijski rahitis rezistentan na vitamin D i osteomalacija; h) osteoporoza u postmenopauzi, osteoporoza povezana s liječenjem glukokortikoidima. Lijek se daje oralnim putem. U tablici su navedene početne doze za različit uzrast bolesnika:

Početna doza za sve indikacije: odrasli 1 mikrogram/dan; u starijih bolesnika 0,5 mikrograma/dan; novorođenčad i nedonoščad 0,05-0,1 mikrogram/kg/dan; djeca tjelesne težine manje od 20 kg 0,05 mikrograma/kg/dan; djeca tjelesne težine veće od 20 kg 1 mikrogram/dan.

Dozu alfakalcidola treba prilagoditi biokemijskom odgovoru kako bi se izbjegla hiperkalcemija. Pokazatelji odgovora uključuju razine kalcija u plazmi (idealno korigirane za vezanje na proteine), alkalne fosfataze i paratireoidnog hormona, kao i radiografske i histološke pretrage.

Na početku je razine kalcija u plazmi potrebno određivati jednom tjedno. Dnevna doza alfakalcidola može se povećavati za 0,25-0,5 mikrograma. Nakon stabilizacije doze, koncentracije pokazatelja odgovora na lijek mogu se u plazmi određivati svaka 2-4 tjedna.

U većine odraslih bolesnika odgovor na liječenje zabilježen je primjenom doza između 1 i 3 mikrograma na dan. Ako postoje biokemijski ili radiografski dokazi o ozdravljenju kosti (u hipoparatireoidnih bolesnika, dokazi o postizanju normalnih razina kalcija u plazmi), doza se obično smanjuje. Doze održavanja kreću se u rasponu od 0,25 do 1 mikrogram na dan. U slučaju hiperkalcemije, potrebno je prekinuti primjenu alfakalcidola sve dok se razine kalcija u plazmi ne normaliziraju (otprilike 1 tjedan), a zatim liječenje nastaviti s polovicom prethodne doze.

Zabilježene su alergijske kožne reakcije i anafilaktički šok, uzrokovan uljem kikirikija, jednom od pomoćnih

tvari alfakalcidiol kapsule. Koncentracije kalcija u krvi mogu porasti ako doza alfakalcidola nije ispravno podešena. Vrijednosti se normaliziraju nakon što se doza smanji ili privremeno prekine primjena lijeka. Simptomi hiperkalcemije su poliurija, polidipsija, slabost, glavobolja, vrtoglavica, konstipacija, suha usta, bol u mišićima i kostima, metalni okus. Heterotopna kalcifikacija (rožnica i krvne žile) zabilježena je vrlo rijetko u bolesnika koji su uzimali alfakalcidiol te se pokazalo da je reverzibilna. Iskustvo pokazuje da u bolesnika koji uzimaju alfakalcidiol tek rijetko može doći do blagog i prolaznog porasta koncentracije fosfata. Kako bi se neutralizirao porast fosfata, mogu se primijeniti inhibitori apsorpcije fosfata, poput derivata aluminijska. U bolesnika koji uzimaju alfakalcidiol važno je redovito provjeravati kalcij i fosfate u krvi u tjednim do mjesečnim intervalima. Na početku liječenja mogu biti potrebne češće analize. Ulje kikirikija može u rijetkim slučajevima uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.

Budući se vitamin D pokazao učinkovitim u liječenju i prevenciji osteoporoze i nedostatka vitamina D, znanstveni dokazi o kliničkoj učinkovitosti koji će se navesti odnose se na novu, aktivnu formu lijeka (hidroksilirani aktivni vitamin D - alfakalcidiol) u usporedbi s postojećim klasičnim oblicima vitamina D. Alfakalcidiol je sintetički analog metabolita vitamina D kalcitriola (1,25-dihidroksivitamina D3), koji se 25-hidroksilacijom u jetri metabolizira u kalcitriol. Nešto je manje potentan od kalcitriola. Oba oblika se koriste u nekim zemljama za liječenje osteoporoze. Nekoliko, ali ne sve, studije pokazale su smanjenje vertebralnog rizika za frakture. Učinci na gustoću kosti manje su istraživani. Nekoliko studija sugerira da alfakalcidiol i kalcitriol imaju direktan utjecaj na mišićnu snagu i smanjuju vjerojatnost padova u starijih osoba, te mogu utjecati na upalne parametre u nekim upalnim bolestima.

Najveći problem s korištenjem derivata vitamina D je rizik hiperkalcemije i hiperkalciurije, čiji neželjeni učinci prolongirane hiperkalcemije ili hiperkalciurije su oštećenje bubrežne funkcije i nefrokalcinoza. Uska terapijska širina zahtijeva učestalo praćenje razine kalcija u serumu i urinu u bolesnika koji uzimaju ovakve lijekove. Nadoknadu kalcija putem hrane treba izbjegavati ili koristiti s oprezom.

Dugoročni potencijal alfakalcidola leži u mogućnostima njegova korištenja u deficijencijama vitamina D u različitim metaboličkim poremećajima poput kronične renalne insuficijencije, hipokalcemiji i hipofosfatemiji, različitim poremećajima paratireoidne žlijezde, rahitisu ili osteomalaciji. Zadnjih godina vlada sve veći interes za primjenu lijeka u liječenju postmenopauzalne ili glukokortikoidima uzrokovane osteoporoze.

Ključne riječi: vitamin D, alfakalcidiol, osteoporoza, liječenje, deficijencija vitamina D

Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Osvrt na ibuprofen

A review on ibuprofen

Nesteroidni antireumatici (NSAR) su najbrojnija i najpropisivanija skupina lijekova. Svi imaju jednaka farmakodinamska svojstva iako se razlikuju po kemijskoj strukturi. Pouzdano su djelotvorni simptomatski lijekovi sa širokom paletom indikacija, a nezamjenjivi u liječenju muskuloskeletnih bolesti i boli bilo koje etiologije. U kliničkoj praksi odabir NSAR ovisi o učinku preparata, podnošljivosti, načinu primjene, iskustvu i cijeni.

Ibuprofen je NSAR koji se od 1970. godine primjenjuje diljem svijeta. Po kemijskoj strukturi svrstava se u derivate propionske kiseline. U krvi se gotovo u potpunosti veže za bjelančevine s poluživotom 1-2 sata. Metabolizira se u jetri preko mikrosomalnog citokromalnog (P450) enzimskog sustava i to izoenzima CYP2C8 i CYP2C9. Mali dio izlučuje se nepromijenjen. Brzo se apsorbira iz gornjeg dijela probavnog trakta i nakon 1-2 sata postiže vršne koncentracije u plazmi. U zgloboj tekućini nakon 2-4 sata postiže se zadovoljavajuća koncentracija i zadržava 12-15 sati. Po mehanizmu djelovanja ibuprofen je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze (COX). Ciklooksigenaza je enzim koji katalizira pretvaranje arahidonske kiseline u prostaglandine i tromboksan. U biologiji arahidonske kiseline identificirana su najmanje 2 osnovna izoenzima, COX-1 i COX-2. Ciklooksigenaza-1 je konstitutivni oblik u većini tkiva gdje prostaglandini održavaju fiziološke funkcije dok je COX-2 inducibilna forma koja se stvara u stanjima upale. U nekim organskim sustavima COX-2 ima fiziološku ulogu. Svi standardni NSAR podjednako inhibiraju COX-2 s manjim razlikama u stupnju inhibicije COX-1. Gastrointestinalne nuspojave vezane su za inhibiciju COX-1, a kardiovaskularne su posljedica inhibicije COX-2. Dobro poznati klinički učinci NSAR su analgetički, antipiretički i antiinflamatorni, a nepoželjni ulcerogeni i protrombotički efekt što nalaže odgovarajuće mjere opreza kod primjene. Bez obzira na potencijalni rizik popratnih pojava NSAR imaju svoje etablirano mjesto u terapiji odraslih i djece. Osnovno pravilo

propisivanja NSAR je primjena u najmanjoj djelotvornoj dozi kroz najkraće vrijeme s respektiranjem indikacije, brzine nastupa djelovanja i podnošljivosti.

Ibuprofen se u Hrvatskoj nalazi u obliku obloženih tableta, oralne suspenzije ili sirupa, granula, supozitorija i topičkog pripravka. Tablete od 200 mg, sirup i krema su u slobodnoj, ručnoj prodaji u ljekarnama, a veće, protuupalne doze lijeka izdaju se na liječnički recept. Indikacije za sve oblike ibuprofena su muskuloskeletni bolovi bilo kojeg porijekla, glavobolja, dismenoreja, dentalna i postoperativna bol, reumatoidni artritis, spondiloartritis i osteoartritis.

Bioraspoloživost ibuprofena neovisna je o obliku u kojem je oralno primijenjen. Četiri do šest sati nakon ingestije 600 mg granula ili tableta ibuprofena u plazmi su prisutne dostatne terapijske koncentracije, a kratki poluživot spriječava kumulaciju u bolesnika s oštećenjem jetre i bubrega. U osoba starijih od 65 godina nije opaženo povećanje koncentracije ni toksičnost kod opetovane primjene granula ili tableta. Usporedba učinka ibuprofen tableta i granula u akutnoj dentalnoj boli (model akutne boli) nakon ekstrakcije zuba ukazuje na brži i bolji učinak granula kroz prvih 30 minuta (na vizualnoj analognj skali boli pad za 32 mm kod primjene granula, a 16 mm kod primjene tableta; $p=0,04$) nakon uzimanja lijeka koji se kasnije izjednačava s učinkom tableta. Upravo zbog brzog djelovanja ibuprofen granule su analgetska terapija izbora za povremene akutne bolove ili probijajuću bol kada se analgetik propisuje po potrebi. Uobičajena dnevna doza je 1200-1800 mg ibuprofena, a maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 2400 mg. Kod osteoartritisa koljena analgetska doza ibuprofena (1200 mg/dan) podjednaka je maksimalnoj dozi paracetamola (4000 mg/dan). Bolji učinak na bol i funkciju koljena postiže se protuupalnom dozom (2400 mg/dan) i to najviše u bolesnika koji inicijalno imaju jaču bol. U upalnim reumatskim bolestima i u evolutivnoj fazi osteoar-

tritisa kada se želi postići protuupalni efekt preporuča se puna dnevna doza regularno kroz više tjedana. U bolesnika na kroničnoj terapiji ibuprofenom i s rizikom za peptički ulkus u terapijsku shemu dodaju se inhibitori protonske crpke, a bolesnicima s rizikom za kardiovaskularni incident male doze aspirina.

Zaključno, ibuprofen je je provjereno djelotvoran i siguran lijek u svim indikacijama za NSAR i nezamjenljiv u svakodnevnoj primjeni. Prikladan je liječenju akutne i kronične boli, a različitost farmaceutskih oblika dozvoljava primjenu u skladu s potrebama bolesnika.

Ključne riječi: ibuprofen, bol

- A** Jure Aljinović 84
Vjekoslava Amerl Šakić 109
Antun Andreić 147
Branimir Anić 24,114,117,118,119,121,
123,141,142,174,178
Felina Anić 92,96,100
Drago Antić 104
- B** Đurđica Babić-Naglić 55,102,107,108,114,125,
128,134,173,176,178,183
Marija Bakula 118
Diana Balen 116,140
Vesna Barbarić 158
Marko Barešić 118
Maja Baretić 125,142
Dražen Bedeković 97,101
Katica Boček 128
Marina Bodul 103
Katarina Borić 94
Ana Borzić 160
Dubravka Bosnić 118,123,141
Sandra Breko 94
Esad Brkić 104
Boris Brkljačić 124
Jadranka Brozd 149
Renata Budić 110
Vesna Budišin 112
- C** Mislav Cerovec 24,117,118,119,121
Mario D. Cordero 113
Ana Cvitanić 160
Miljenko Cvjetičanin 135,136,137,138
- Č** Marica Čargonja 163
Mislav Čavka 124
Ružica Čehulić 157
Nada Čikeš 118
Ognjen Čulić 113
Melanie-Ivana Čulo 98,99,124
- Ć** Marijana Ćorić 142
Tanja Ćorić 119
- D** Perinka Dabić 159
Mladen Defranceschi 92,96,100
Jadranka Delija 148,151
Ines Doko 116,130,131
Josip Draženović 167
- F** Lidija Fumić-Dunkić 110
- G** Marija Glasnović 178
Zoja Gnjiđić 127,143
Jasminka Godinić 162
- G** Danijela Golub 155
Simeon Grazio 60,114,116,130,131,140,
151,153,178,180
Frane Grubišić 114,116,130,131,140,144
Ana Gudelj Gračanin 35,98,99,114,124
- H** Marino Hanih 114
Miroslav Harjaček 30,132,133
Nenad Horvat 151,152
Ivica Horvatić 93
Asja Hotić-Hadžiefendić 106
Ahmed Hujdurović 104
- I** Gordana Ivanac 124
Goran Ivanišević 150
Nada Ivrlač 155
- J** Zrinka Jajić 135,136,137,138
Ivanka Jakovac 159
Marija Jovanovac 108,167
Antun Jović 146
- K** Nedima Kapidžić-Bašić 106
Boris Karanović 141,142
Josipa Kaurić 162
Tatjana Kehler 81,114,140,178
Šahza Kikanović 106
Ivančica Klaus 161
Gordana Kokanović 127
Kristina Kovač Durmiš 107,125,134
Ivana Kovačević 97,101
Mario Križić 104
Nina Krklec 116
Mirjana Kujundžić Tiljak 134
Zumreta Kušljugić 104
- L** Mario Laganović 142
Nadica Laktašić-Žerjavić 102,107,108,125,128,134
Lovro Lamot 132,133
Daniela Lončar 104
Jelena Lončarević 124
Iva Lončarić 166
Mario Lušić 141
- Lj** Nikolina Ljubičić-Marković 114
- M** Narcisa Mandić-Cafuta 108
Daniela Marasović Krstulović 90,94
Đurđica Marinac 148
Ivanka Marinović 43,139
Ivan Marković 98
Dušanka Martinović Kaliterna 39,43,90,94,172,178
Ksenija Maštrović Radončić 178
Valentina Matijević 116,140

- M** Ljubica Matijević-Mašić 124
 Miroslav Mayer 118,119,142
 Samir Mehmedagić 126
 Jasminka Milas-Ahić 97,101
 Inka Miškulin 169
 Joško Mitrović 93,124
 Jadranka Morović-Vergles 35,93,98,99,114,
 124,175,178
 Sandra Mrmić 162
 Denis Mršić 104
 Suada Mulić-Bačić 104,105
- N** Tomislav Nemčić 116,140
 Srđan Novak 47,92,96,100,114,172,178
- O** Ana Obidić 157
 Štefanija Opalin 140
 David Ozretić 123
- P** Ivan Padjen 119,121
 Ivana Pavlič-Renar 125
 Iva Perčin 160
 Marija Perica 132,133
 Porin Perić 67,102,107,108,114,125,134,181
 Dijana Perković 90,94,178
 Marijana Pervan 134
 Mirela Pešorda Pešić 116
 Vesna Pithard 161
 Dinko Pivalica 84,139
 Humera Porobić-Jahić 105
 Vesna Potočki Rukavina 109
 Goran Prodanović 109
 Višnja Prus 97,101,178
 Silva Pukšić 35
- R** Endi Radović 103
 Nevenka Rihtarić 165,167
 Martina Rilović 166
 Branka Rimac 154,156
 Davorka Rosić 127
 Krešimir Rukavina 117
- S** Ilza Salamunić 39,43
 Tea Schnurrer-Luke Vrbanić 102,103
 Mirna Sentić 118,123
- S** Hana Skala Kavanagh 130
 Ljiljana Smiljanić Tomičević 123
 Šekib Sokolović 126
 Dubravka Srdoč 124
 Vesna Sredoja Tišma 93
 Doris Stamenković 103
 Mirela Stipić 139
 Jelena Stojanović 121
 Anamarija Sutić 99
- Š** Davorin Šakić 109
 Katarina Šarić 96
 Adelmo Šegota 130
 Ivana Šegvić 139
 Adriana Šemper 96
 Iva Šklempe Kokić 168
 Ela Škorić 139
 Ranka Štern Padovan 141
 Goran Šukara 118
 Nela Šustić 97
 Velimir Šušak 116,140
 Sanja Švarc Janjanin 134
- T** Lana Tambić Bukovac 132,133
 Julijana Tenodi Maraković 158
 Renata Tomić 163
 Mate Trogrlić 141
- U** Melita Uremović 110
- V** Ružica Valent 161
 Martina Varjačić 168
 Mandica Vidović 132,133
 Roberta Višević 97,101
 Tonko Vlak 84,170,178
 Boris Vucelić 13
 Kristina Vujinović-Poduje 128
 Andrea Vukić-Dugac 142
- Z** Maja Zaninović 133
 Tatjana Zekić 92,96,100
 Ralph Zitnik 131
 Mateja Znika 168
- Ž** Iva Žagar 102,107,125,128,134,164
 Nikolino Žura 108,167

Blerta Rexhepi¹
Mjellma Rexhepi¹
Vigan Mahmutaj¹
Shkumbin Boshnjaku¹
Gresa Rexhepi¹
Sylejman Rexhepi²
Afrim A. Gashi²
Idriz Berisha²
Ali Lahu²
Avni Kryeziu²
Arian Brovina²
Vjollca Sahatçiu-Meka³
Ganimete Minci-Bejtullahu³

¹Privatna klinika "Rheuma"
Prishtina ♦ Kosovo

²Klinika za reumatologiju
Univerzitetski klinički centar Kosova ♦ Prishtina ♦ Kosovo

³Klinika za fizikalnu medicinu
Univerzitetski klinički centar Kosova ♦ Prishtina ♦ Kosovo

Učinak metotreksata u niskim dozama na mineralnu gustoću kostiju u premenopausalnih žena s ranim reumatoidnim artritismom

The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in premenopausal women with early rheumatoid arthritis

Namjera ovog istraživanja bila je procijeniti učinak terapije niskih doza metotreksata na mineralnu gustoću kostiju (BMD) u bolesnika s ranim reumatoidnim artritismom.

60 premenopausalnih žena s ranim reumatoidnim artritismom (RA), koje prethodno nisu liječene s DMARD-ima i kortikosteroidima, bile su randomizirane u grupu liječenih bolesnika s metotreksatom od 7,5 mg/tjedno ili sulfasalazinom s dnevnom dozom od 2 g u tijeku 12 mjeseci. Koštana gustoća lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti i trohantera je mjerena pomoću dual-energy X-ray absorpcionometrije (DEXA) tipa Stratos 800. Biokemijska istraživanja uključuju serumski kalcij, fosfor i al-

kalnu fosfatazu. Aktivnost bolesti ocjenjivana je modificiranim scorom aktivnosti bolesti, DAS-28.

Ne postoji značajna razlika u BMD lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti i trohantera zabilježena u 12 mjesečnom ispitivanju u obje skupine. Također nije bilo značajne promjene u biokemijskim parametrima obje skupine.

Naši rezultati sugeriraju da niske doze metotreksata nemaju negativni učinak na BMD u premenopausalnih RA pacijenata.

Ključne riječi: DMARDs, metotreksat, sulfasalazin, osteoporoza

Upute autorima Instructions for authors

REUMATIZAM, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrte, vijesti i druge priloge, napisane na hrvatskom ili engleskom jeziku, uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni drugdje.

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

PRILOZI SE ŠALJU na adresu:

dr. Goran Ivanišević
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb
g_ivanisevic@hotmail.com

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

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

Prva stranica sadrži kratak i jasan **NASLOV RADA** na hrvatskom i engleskom jeziku, imena i prezimena autora, puni naziv i sjedište ustanove svakog od autora, a na dnu stranice ime i 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. Kod pisanja brojeva u tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez, a u tekstovima na engleskom decimalna točka.

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

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

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

SLIKE se prilažu u obliku crteža ili 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 jeziku rada. 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 ili JPEG formatu visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

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 Medicusu*.

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 obvezan uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

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

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

Časopis **REUMATIZAM** se indeksira u *Index Medicusu*.