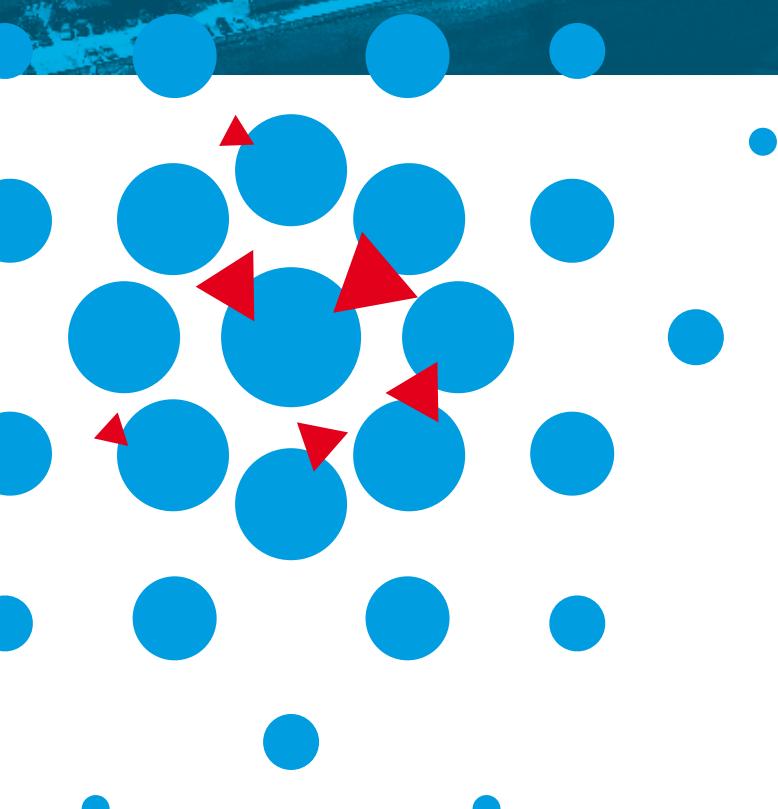


# REUMATIZAM

Volumen 62

Suppl 1

Godina 2015.



## XVII. godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a

Hotel Parentium, Poreč  
15.-18. listopada 2015.

Organizator:



[www.hrd-kongres.org](http://www.hrd-kongres.org)

Tehnički organizator:



adriatic  
business  
travel

XXVI. edukacijski tečaj Društva medicinskih  
sestara, tehničara i fizioterapeuta u reumatologiji  
i rehabilitaciji

Sastanak predstavnika udruga bolesnika

# REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

## Izdavač Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a, Zagreb

## Glavni urednici Editors-in Chief

Drago Čop (od 1954. do 1963.),  
Theodor Dürrigl (od 1963. do 1990.),  
Ivo Jajić (od 1991. do 1998.),  
Goran Ivanišević (od 1999. do 2013.)

## Glavni urednik Editor-in-Chief

Simeon Grazio

## Urednica Editor

Nadica Laktašić-Žerjavić

## Tajnica redakcije Secretary

Hana Skala Kavanagh

## Urednički odbor Editorial Board

Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš,  
Marija Glasnović, Frane Grubišić, Marija Jelušić,  
Tatjana Kehler, Ivan Malčić, Daniela Marasović  
Krstulović, Miroslav Mayer, Jasminka Milas-Ahić,  
Joško Mitrović, Dušanka Martinović Kaliterna,  
Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić,  
Višnja Prus, Mislav Radić, Tea Schnurrer-Luke Vrbanic,  
Tonko Vlak

## Urednički savjet Editorial Council

Božidar Ćurković, Theodor Dürrigl, Zaja Gnjidić,  
Andrija Kaštelan, Ladislav Krapac, Želimir Maštrović,  
Zmago Turk

## Adresa uredništva Editorial address

### REUMATIZAM

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i  
rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice,  
Vinogradrska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

## Lektor za hrvatski jezik Language editor for

Croatian language

Ina Rogošić Blagojević

## Lektor za engleski jezik English language editing

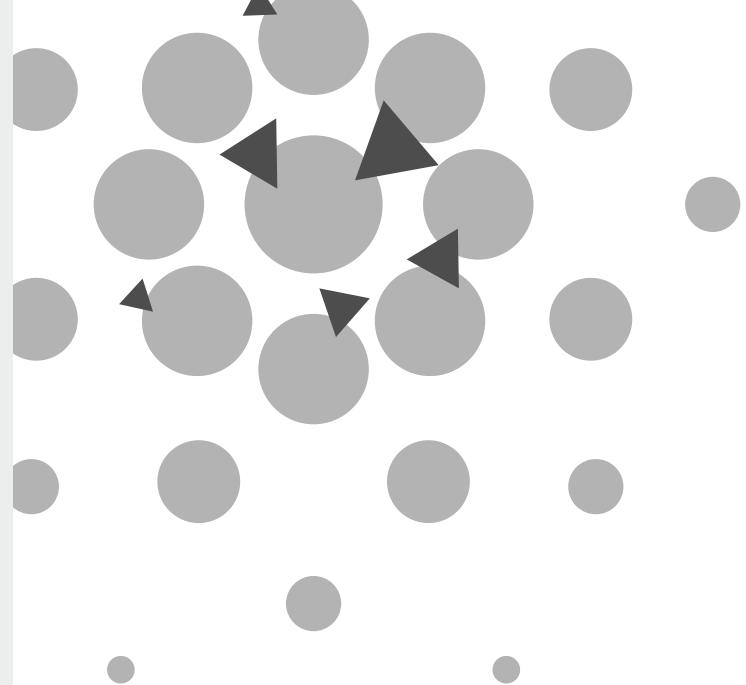
Aleksandra Žmegač Horvat

## Grafički dizajn i tisk Graphic design and printing

Interprint, Zagreb

## Naklada Circulation

600



## XVII. godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a

### Organizator:

Hrvatsko reumatološko društvo  
Hrvatskog liječničkog zabora

### Predsjednica kongresa:

Đurđica Babić-Naglić

### Koordinator kongresa:

Goran Ivanišević

### Znanstveno-organizacijski odbor:

Branimir Anić

Nada Čikeš

Božidar Ćurković

Simeon Grazio

Marino Hanih

Tatjana Kehler

Daniela Marasović Krstulović

Sonja Milanović

Jadranka Morović-Vergles

Srđan Novak

Porin Perić

Mislav Radić

Tonko Vlak

### Tehnički organizator:

AB Travel d.o.o.

[www.adriaticbusinesstravel.com](http://www.adriaticbusinesstravel.com)

Radnička cesta 39, Zagreb

+385 1 6430 320

[info@abtravel.hr](mailto:info@abtravel.hr)

---

*Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,*

*veliko mi je zadovoljstvo pozvati vas na XVII. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva koji će se održati u hotelu Parentium u Poreču od 15. do 18. listopada 2015. godine.*

Hrvatsko reumatološko društvo je stručno društvo Hrvatskog liječničkog zbor-a čija je osnovna zadaća unaprijediti reumatologiju. Kongres je prigoda za prenošenje i prihvaćanje novih spoznaja i iskustava, stvaranje i čuvanje pri-jateljstva. Prvi godišnji kongres održan je 1999. godine u Zadru. Od tada se svake godine sastajemo sa jedinom zajedničkom željom, a to je poboljšanje skrbi za reumatološke bolesnike. Nekadašnji snovi o remisiji reumatoidnog artritisa postali su stvarnost u našim ordinacijama. Ponosni smo na sve bolje ishode liječenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi za koje je jednak zaslužno medicinsko osoblje, ali i sami bolesnici.

Program kongresa, koji će naći u nastavku, sastavljen je od stručnih i znan-stvenih predavanja te vlastitih radova kojima želimo proširiti znanja i pro-dubiti poimanje reumatskih bolesti, a raspravom izgraditi čvrste stavove. Na sponzoriranim simpozijima podsjetit ćemo se na stare i upoznati nove terapijske mogućnosti. Na ultrazvučnoj radionici mladi kolege će i ove godine moći iskusiti prednost dijagnostičke vještine u vlastitim rukama i vlastitoj ordinaci-jji. Reumatlon ili trka za artritis održava se drugi puta s idejom da bolest nije prepreka za bavljenje sportom, da je važno sudjelovati i napose podizanja svijesti o važnosti reumatskih bolesti na široj društvenoj razini.

Reumatologija je zahtjevna struka u kojoj je presudan timski rad pa će nam se kao i prethodnih godina u radu kongresa pridružiti medicinske sestre, fizi-oterapeuti i bolesnici koji su vrijedni truda svih nas.

Nadamo se da ćete se ugodno osjećati u otvorenom i prijateljskom ozračju, a mi vas s veseljem očekujemo u Poreču!

*Prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić,  
predsjednica Kongresa*

**• Program** Programme

XVII. godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora	6
26. edukacijski tečaj Društva medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji	8
Kongres HRD 2015 Sekcija udruga bolesnika	9

**• Pregledni radovi** Review papers

Predavanje u spomen Dragi Čopu	Drago Čop memorial lecture
<b>László Czirják</b>	
<b>Overall characteristics and early diagnosis of patients with connective tissue diseases</b>	
Sveukupna obilježja i rana dijagnoza u bolesnika s bolestima vezivnog tkiva	10
<b>Alberto Migliore, Emanuele Bizzi</b>	
<b>The challenge of early knee osteoarthritis</b>	
Izazov ranog osteoartritisa koljena	14
<b>Nadica Laktašić-Žerjavić</b>	
<b>Osteoarthritis: mehanički poremećaj ili upalna bolest?</b>	
Osteoarthritis: a mechanical disorder or an inflammatory disease?	18
<b>Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna</b>	
<b>Uloga biomarkera u osteoartritisu</b>	
The role of biomarkers in osteoarthritis	24
<b>Kristina Potočki, Dubravko Bajramović, Luka Novosel</b>	
<b>Rani vs. uznapredovali osteoarthritis s aspekta radiologa</b>	
Early vs. advanced osteoarthritis from a radiological aspect	30
<b>Simeon Grazio</b>	
<b>Preporuke i smjernice za liječenje osteoartritisa</b>	
Recommendations and guidelines for the treatment of osteoarthritis	36
<b>Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić</b>	
<b>Osteoarthritis – i vježbe djeluju kao lijekovi koji modificiraju tijek bolesti?</b>	
Ostheoarthritis – exercise as a disease-modifying drug (DMARD)?	46
<b>Domagoj Delimar, Krešimir Crnogaća, Goran Bičanić</b>	
<b>Kirurško liječenje osteoartritisa</b>	
Surgical treatment of osteoarthritis	52
<b>Silvia Bellando Randone, Marco Matucci Cerinic</b>	
<b>Early scleroderma</b>	
Rana skleroderma	62

<b>Višnja Prus, Jasminka Milas-Ahić, Željka Kardum, Ivana Kovačević</b>	
<b>Reumatske i maligne bolesti – gdje je povezanost?</b>	<b>66</b>
Rheumatic diseases and malignancies – where is the association?	
<b>Miroslav Mayer, Branimir Anić</b>	
<b>Paraneoplastički sindromi u reumatologiji</b>	<b>72</b>
Paraneoplastic syndromes in rheumatology	
<b>Joško Mitrović, Jadranka Morović-Vergles</b>	
<b>Sjögrenov sindrom i limfoproliferativne bolesti</b>	<b>75</b>
Sjögren's syndrome and lymphoproliferative diseases	
<b>Srđan Novak</b>	
<b>Liječenje reumatskih bolesti i malignomi</b>	<b>80</b>
Treatment of rheumatic diseases and malignancy	
<b>Daniela Marasović Krstulović, Ivona Božić, Katarina Borić</b>	
<b>Reumatska polimialgija, temporalni arteritis i malignomi – postoji li povezanost?</b>	<b>84</b>
Polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and malignancy – is there an association?	
<b>Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna</b>	
<b>Sistemska skleroza i maligne bolesti</b>	<b>88</b>
Systemic sclerosis and malignant diseases	
<b>Porin Perić, Marijana Pervan, Doroteja Perić</b>	
<b>Dijagnostički ultrazvuk muskuloskeletalnog sustava – važnost standardizacije nalaza</b>	<b>92</b>
Diagnostic ultrasound of the musculoskeletal system - the importance of standardization of ultrasound findings	
<b>● Sažeci Abstracts</b>	
<b>Usmena priopćenja</b>	
Oral communications	<b>96</b>
<b>Posteri</b>	
Poster-presentations	<b>105</b>
<b>Medicinske sestre-tehničari/ fizioterapeuti</b>	
Allied health professionals	<b>115</b>
<b>Udruge bolesnika</b>	
Patients' associations	<b>124</b>
<b>Sponzorirana predavanja</b>	
Sponsored lectures	<b>129</b>
<b>● Kazalo autora Author's index</b>	
	<b>132</b>

**XVII. godišnji kongres  
Hrvatskog reumatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora**  
**Poreč, hotel Parentium, 15.-18. listopada 2015.**

**Četvrtak, 15. listopada 2015.**

18:00 – 19:00 **MSD (Simponi®)**

*Moderator: Branimir Anić*

*Joachim Sieper: Optimized treatment for axial spondyloarthritis*

19:00 – 19:15 **Otvorenje Kongresa**

19:15 – 20:00 **Predavanje u spomen Dragi Čopu**

*Laszlo Czirjak: Early diagnosis and risk assessment in patients with connective tissue diseases (Rana dijagnoza i ocjena rizika kod bolesnika s bolestima vezivnog tkiva) -*

**Petak, 16. listopada 2015.**

**TEMA: OSTEOARTRITIS (Moderatori: Đurđica Babić - Naglić, Dušanka Martinović - Kaliterna)**

08:30 – 08:50 **Alberto Migliore, Emanuele Buzzi: The challenge of early knee osteoarthritis (Izazov ranog osteoartritis koljena)**

08:50 – 09:10 **Nadica Laktašić - Žerjavić: Osteoartritis – mehanički poremećaj ili upalna bolest?**

09:10 – 09:30 **Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna: Uloga biomarkera u osteoartritusu**

09:30 – 09:50 **Kristina Potočki, Dubravko Bajramović, Luka Novosel: Rani vs. uznapredovali osteoartritis s aspekta radiologa**

09:50 – 10:00 **Rasprava**

10:00 – 10:30 **Stanka**

10:30 – 10:50 **Simeon Grazio: Preporuke i smjernice za liječenje osteoartritisa**

10:50 – 11:10 **Tea Schnurrer - Luke - Vrbanić: Osteoartritis – i vježbe su bolest modificirajući lijekovi?**

11:10 – 11:30 **Domagoj Delimar, Krešimir Crnogaća, Goran Bičanić: Kirurško liječenje osteoartritisa**

11:30 – 12:00 **Rasprava i izabrani radovi**

12:00 – 12:20 **Silvia Bellando Randone, Marco Matucci Cerinic: Early scleroderma (Rana sklerodermija)**

12:30 – 13:30 **Pliva (Alpha D3, Celixib®)**

*Zlatko Giljević: Važnost vitamina D za bolesti kostiju i zdravlje ljudi*

*Nadica Laktašić Žerjavić: Alfakalcidol – aktivni oblik vitamina D u liječenju osteoporoze*

*Srđan Novak: Celekoksib – nesteroidi antireumatik bolje podnošljosti*

13:30 – 15:00 **Stanka**

15:00 – 16:30 **Porin Perić, Tatjana Kehler, Nadica Laktašić - Žerjavić: Radionica dijagnostičkog ultrazvuka**

15:00 – 15:20 **Porin Perić, Marijana Pervan, Doroteja Perić: Dijagnostički ultrazvuk muskuloskeletnog sustava – važnost standardizacije nalaza**

15:20 – 16:30 **Mislav Cerovec, Darija Granec, Silva Pukšić: Praktični rad**

16:30 – 17:00 **Stanka**

17:00 – 17:30 **Alvogen - Hospira (Inflectra™)**

*Moderator: Dušanka Martinović - Kaliterna*

*Branimir Anić, Simeon Grazio: Prava vrijednost biosličnog infliksimaba u liječenju upalnih reumatskih bolesti – hrvatsko iskustvo*

17:30 – 18:30 **Božidar Ćurković, Branimir Anić: Razgledavanje postera**

18:30 – 19:00 **Amgen (Prolia®)**

*Denosumab – učinkovito i sigurno liječenje osteoporoze uz održavanje normalne strukture kosti*

*Moderator: Branimir Anić*

*Zlatko Giljević: Učinci denosumaba na histologiju i histomorfologiju koštanog tkiva*

*Marina Gradišer: Naša klinička iskustva s denosumabom*

## Subota, 17. listopada 2015.

**TEMA: REUMATSKE BOLESTI I MALIGNOMI (Moderatori: Jadranka Morović - Vergles, Srđan Novak)**

08:30 – 08:50 **Višnja Prus:** Reumatske i maligne bolesti – gdje je povezanost?

08:50 – 09:10 **Miroslav Mayer, Branimir Anić:** Paraneoplastički sindromi u reumatologiji

09:10 – 09:30 **Joško Mitrović, Jadranka Morović - Vergles:** Sjögrenov sindrom i limfoproliferativne bolesti

09:30 – 09:50 **Srđan Novak:** Liječenje reumatskih bolesti i malignomi

09:50 – 10:00 **Rasprava**

10:00 – 10:30 **Stanka**

10:30 – 10:50 **Daniela Marasović - Krstulović, Ivona Božić, Katarina Borić:** Reumatska polimialgija, temporalni arteritis i malignomi – postoji li povezanost?

10:50 – 11:10 **Dijana Perković, Dušanka Martinović - Kaliterna:** Sistemska skleroza i maligne bolesti

11:10 – 12:00 **Rasprava i izabrani radovi**

12:00 – 13:00 **Roche (RoActemra®)**

*Tocilizumab - iskustvo - fleksibilnost - inovativnost*

*Moderator: Đurđa Babić Naglić*

*Branimir Anić: Učinkovitost tocilizumaba na odabrane zglobne i sistemske učinke IL - 6 u reumatoidnom artritisu*

*Duška Martinović - Kaliterna: Komorbiditeti u bolesnika s reumatoidnim artritisom i primjena glukokortikoida*

*Srđan Novak: Sigurnost primjene tocilizumaba - potvrda rezultata kliničkih studija u analizi podataka iz svakodnevne prakse*

*Jadranka Morović Vergles: Podudaraju li se ciljevi/očekivanja liječnika i bolesnika u liječenju RA?*

13:00 – 14:00 **REUMATLON - Hrvatsko reumatološko društvo i Desetljeće bolesti kostiju i zglobova**

Koordinatori: Miroslav Mayer, Pavao Vlahek

14:00 – 15:30 **Stanka**

15:30 – 16:00 **Oktal Pharma - Celltrion (Remsima™)**

*Moderator: Đurđa Babić - Naglić*

*Tore K Kvien: Biosimilars in rheumatology – the Norwegian perspective (Bioslični lijekovi u reumatologiji - Norveška perspektiva)*

16:00 – 17:00 **Mlada reumatologija (Moderatori: Marko Barešić, Maja Lodeta, Joško Mitrović)**

17:00 – 17:30 **Stanka**

17:30 – 18:30 **Slobodne teme (Moderatori: Mirna Sentić, Simeon Grazio)**

## Nedjelja, 18. listopada 2015.

10:00 – 11:00 Sastanak Uredničkog odbora časopisa Reumatizam

11:00 – 12:00 Sastanak Upravnog odbora Hrvatskog reumatološkog društva

Završetak Kongresa

**26. edukacijski tečaj**  
**DRUŠTVA MEDICINSKIH SESTARA U REUMATOLOGIJI I REHABILITACIJI**  
**Poreč, hotel Parentium, 15-18. listopada 2015.**

**ORGANIZATOR:**  
**HRVATSKA UDRUGA MEDICINSKIH SESTARA**  
**DRUŠTVO MEDICINSKIH SESTARA U REUMATOLOGIJI I REHABILITACIJI**  
**HRVATSKI ZBOR FIZIOTERAPEUTA, REUMATOLOŠKO DRUŠTVO**

**Četvrtak, 15. listopada 2015.**

19:00 - 19:15 Otvorenje Kongresa

**Petak, 16. listopada 2015.**

09:00 - 09:20 <b>Miroslav Mayer:</b> Pristup bolesnicima sa zločudnim bolestima kod reumatskih bolesnika	16:20 - 16:40 <b>Mateja Znika, Jasminka Godinić:</b> Sindrom izgaranja kod zdravstvenih djelatnika u radu s reumatološkim pacijentima
09:20 - 09:40 <b>Vesna Barbarić:</b> Suradljivost bolesnika	16:40 - 17:00 <b>Nevenka Rihtarić:</b> Usپoredба učinkovitosti fizioterapije kod OA i RA
09:40 - 10:00 <b>Perinka Dabić:</b> Nuspojave lijekova kao uzrok nesuradljivosti bolesnika s reumatoidnim artritisom – na primjeru MTX	17:00 - 17:30 <b>Rasprava i zaključci</b>
10:00 - 10:30 <b>Stanka</b>	
10:30 - 10:50 <b>Rajna Pelivan:</b> Prikaz slučaja – multipli mijelom i reumatoidni artritis	
10:50 - 11:10 <b>Danica Grgurić, Slavica Ohnjec, Serafina Barišić, Vlasta Bastaić, Zdenka Stipanović, Jasna Belošević, Željka Bolfan, Franciska Cvetko, Jasna Markušić:</b> Njega teško oboljelih pedijatrijskih bolesnika	
11:10 - 11:30 <b>Julijana Tenodi Maraković:</b> Uloga medicinske sestre u edukaciji oboljelih od reumatoloških bolesti	
11:30 - 11:50 <b>Marija Medved:</b> Toaleta rane u bolesnika oboljelog od reumatoidnog artritisa – prikaz slučaja	
11:50 - 12:10 <b>Marina Črnjarić Kalčić, Sandra Matacin Peršić, Ariela Žigman:</b> Naša iskustva u liječenju bolesnika s biološkom terapijom	
12:10 - 12:30 <b>Rasprava</b>	
12:30 - 13:30 <b>ROCHE (RoActemra)</b>	
13:30 - 15:00 <b>Stanka</b>	
15:00 - 15:20 <b>Marica Petričević:</b> Potrebe za biološkom monoterapijom i odabir liječenja	
15:20 - 15:40 <b>Ana Obidić, Ružica Čehulić:</b> Broj hospitaliziranih bolesnika oboljelih od osteoartritisa tijekom 6 mjeseci u klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju	
15:40 - 16:00 <b>Nada Ivrlač:</b> Zadovoljstvo timskim radom u zdravstvu	
16:00 - 16:20 <b>Svetlana Nogić-Ciprijan, Marijana Krizić-Erceg:</b> Ispitivanje preosjetljivosti na lijekove	

**Subota 17. listopada 2015.**

09:00 - 09:20 <b>Andreja Matijević, Kristina Curiš, Nikolino Žura:</b> Fizioterapija osteoartritisa kuka – problem skraćenih fleksora
09:20 - 09:40 <b>Mateja Znika, Lukrecija Jakuš, Iva Lončarić, Mirjana Telebuh, Vesna Brumnić Žužić, Iva Šklempe Kokić:</b> Fizioterapijska strategija tretmana kod osteoartritisa kuka
09:40 - 10:00 <b>Iva Lončarić, Mateja Znika, Lukrecija Jakuš:</b> Kontrola balansa i rizika od pada kod osoba sa bilateralnim osteoartritism koljena
10:00 - 10:30 <b>Stanka</b>
10:30 - 10:50 <b>Jadranka Brozd:</b> Primjena miofascijalnih tretmana kod kolagenoza
10:50 - 11:10 <b>Nikolino Žura, Andreja Matijević, Kristina Curiš, Marija Jovanovac, Nadica Laktašić Žerjavić, Porin Perić:</b> Učinak respiratorne fizioterapije u bolesnika oboljelih od anklrozirajućeg spondilitisa
11:10 - 11:30 <b>Rasprava i zaključci</b>
13:00 - 14:00 <b>REUMATLON</b>
14:00 - 15:00 <b>Stanka</b>
15:00 - 16:00 <b>Skupština</b>

**Nedjelja, 18. listopada 2015.**

Sastanak Izvršnog Odbora, završetak edukacijskog tečaja

**Kongres HRD 2015**  
**Sekcija udruga bolesnika**  
**Poreč, hotel Parentium, 15-18. listopada 2015.**

**Subota 17. listopada 2015.**

09:00 - 09:10	<b>Pozdravni govor:</b> Đ. Babić Naglić, Predsjednica kongresa Hrvatskog reumatološkog društva Frane Grubišić, Predsjednik Hrvatske lige protiv reumatizma Moderatori: Zj. Gnjidić, Ljubica Žigman	10:25 - 10:35	<b>Stanka</b> Moderatori: Nenad Horvat, Tatjana Kehler
09:10 - 09:25	<b>Ljubica Žigman:</b> Funkcija u reumatoidnom artritisu – vlastito iskustvo <b>Miroslav Marić:</b> Živjeti sa ankirozantnim spondilitisom	10:35 - 10:50	<b>Simeon Grazio:</b> Poboljšanje ishoda liječenja reumatoidnog artritisa kroz bolju suradljivost, slijedljivost i prijavu nuspojava
09:25 - 09:40	<b>Zj. Gnjidić:</b> Procjena funkcije u osoba sa reumatskim bolestima	10:50 - 11:05	<b>Frane Grubišić:</b> Parenetalni metotreksat u liječenju upalnih reumatskih bolesti
09:40 - 09:55	<b>Tatjana Kehler:</b> Mjerjenje aktivnosti bolesti u upalnim reumatskim bolestima	11:05 - 11:20	<b>Nenad Horvat:</b> Ultrazvuk, pomoćni ili jednakovrijedni dijagnostički alat - osobno iskustvo
09:55 - 10:10	<b>Iva Žagar:</b> Kvaliteta života u upalnim reumatskim bolestima	11:20 - 11:35	<b>Goran Ivanišević:</b> Reumatski bolesnik u toplicama
10:10 - 10:25	<b>Frane Grubišić:</b> "Smartphone" aplikacije za bolesnike za samoprocjenu funkcije i aktivnosti u upalnim reumatskim bolestima		

**PREDAVANJE U SPOMEN DRAGI ČOPU**

DRAGO ČOP MEMORIAL LECTURE

**OVERALL CHARACTERISTICS AND EARLY DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES****SVEUKUPNA OBILJEŽJA I RANA DIJAGNOZA U BOLESNIKA S BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA**

László Czirják

Department of Rheumatology and Immunology, Medical Center, University of Pécs  
Pécs, Hungary

Correspondence to:

**Professor László Czirják, MD, PhD**Department of Rheumatology and Immunology, Medical Center, University of Pécs  
Akác u. 1, 7602 Pécs, P.99, Hungary  
E-mail: czirjak.laszlo@pte.hu

Received: 17.09.2015.

Accepted: 20.09.2015.

**Abstract**

The most important issue in regard to systemic autoimmune diseases is early recognition and early, long-term treatment. In certain disorders, including rheumatoid arthritis and systemic sclerosis, the revised new classification criteria help to identify the cases as early as possible. Once the diagnosis has been established, a "treat-to-target" approach is important. Further work is required to improve the currently available activity damage indexes and outcome measures in these particular disorders; in particular, better composite activity indexes seem to be necessary for the future.

Early recognition of the typical symptoms and signs of these particular diseases is crucial. These disorders are usually accompanied by permanent or temporary inflammatory signs, and the inflammation often occurs in waves. The most frequent symptoms of systemic autoimmune disorders include polyarthritis, Raynaud phenomenon, inflammatory and non-inflammatory skin symptoms,

sicca syndrome (dry eyes, dry mouth), pulmonary arterial hypertension/lung fibrosis, a variety of central and peripheral nervous system-related symptoms, and symmetric proximal muscle weakness and pain. Furthermore, proteinuria, hematuria, and recurrent pleuritis/pericarditis also belong to the disease spectrum of these disorders. Symptoms representing antiphospholipid syndrome (recurrent thrombo-embolic events, fetal morbidity, and presence of antiphospholipid autoantibodies) can also be typical contributors. There are further rare findings, including persistent peripheral/central nervous system-related symptoms, leukopenia, and pulmonary arterial hypertension. The early recognition of "unusual" associations of organ symptoms is a crucial point.

**Keywords:** systemic autoimmune disease, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, classification, treat-to-target

**Sažetak**

Najvažnije pitanje sustavnih autoimunih bolesti jest rano prepoznavanje i rano dugotrajno liječenje. U nekim bolestima, uključujući reumatoidni artritis i sistemsku sklerozu, novi revidirani kriteriji mogu pomoći identificirati bolest što je prije moguće. Nakon postavljanja dijagnoze važno je „liječenje prema cilju“. Potrebni su dodatni napor za poboljšanje zasad dostupnih indeksa aktivnosti/ostecenja i mjera ishoda u ovim bolestima, a napose bolji složeni indeksi aktivnosti koji se čine nužnima u budućnosti. Ključno je rano prepoznati tipične simptome i znakove bolesti. Ove su bolesti obično praćene stalnim ili povremenim znakovima upale koja često nastupa u valovima. Najčešći simptomi sustavnih autoimunih bolesti uključuju poliartritis, Raynaudov fenomen, upalne i neupalne simptome kože, „sicca“ sindrom (suhe oči, suha usta),

plućnu hipertenziju / fibrozu pluća, različite simptome središnjega i perifernog živčanog sustava te simetričnu slabost i bol proksimalne muskulature. Osim toga, u spektar ovih specifičnih poremećaja pripadaju i proteinurijska, hematurija te ponavljajući pleuritis/perikarditis. Simptomi tipični za antifosfolipidni sindrom (ponavljajući trombo-embolijski događaji, fetalni morbiditet i prisutnost antifosfolipidnih protutijela) mogu također biti obilježja ovih poremećaja. Rijetki nalazi uključuju stalne simptome središnjega i perifernog živčanog sustava, leukopeniju i plućnu hipertenziju. Stoga je ključno rano prepoznati „neobične“ kombinacije organskih simptoma.

**Ključne riječi:** sustavne autoimune bolesti, sistemske eritematske bolesti, sistemski lupus, sistemsko skleroza, klasifikacija, liječenje prema cilju

## Introduction

The early symptoms of systemic autoimmune diseases (Table 1) are usually highly variable, and the clinical presentations during their onset may often be very similar. One of the major hallmarks of these diseases is inflammation. In general, inflammation can be caused by a great variety of infectious diseases, as well as by certain malignancies and autoimmune/auto-inflammatory disorders. It is crucial that the systemic nature of the disease and the autoimmune phenomena should be recognized as early as possible.

## Clinical presentation of patients with connective tissue diseases

One of the frequently present symptoms is symmetric polyarthritis affecting the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joint lines, as well as the large joints (predominantly the knees and wrists). Other characteristic symptoms of connective tissue diseases (CTDs) include Raynaud phenomenon, inflammatory and non-inflammatory skin symptoms, sicca syndrome (dry eyes, dry mouth), pulmonary arterial hypertension/lung fibrosis, a variety of central and peripheral nervous system-related symptoms, and symmetric proximal muscle weakness and pain. Furthermore, proteinuria, hematuria, and recurrent pleuritis/pericarditis also belong to the wide disease spectrum of these particular disorders. Symptoms representing antiphospholipid syndrome (recurrent thrombo-embolic events, fetal morbidity, and presence of antiphospholipid autoantibodies) can also be typical contributors to the disease spectrum. There are further rare findings which may also be present, including peripheral/central nervous system-related symptoms, leukopenia, and pulmonary arterial hypertension (Table 2). It is crucial to recognize "unusual" associations of different organ symptoms as early as possible; the larger the number of typical manifestations found, the more likely the diagnosis of a connective tissue disease is going to be.

In the presence of a combination of the most frequently observed phenomena, including Raynaud syndrome, polyarthritis, sicca syndrome, and skin symptoms, it is mandatory to think about the likelihood of a connective tissue disease. There are several characteristic findings which may help in the evaluation of the patients (Table 3).

**Table 1 Systemic autoimmune diseases**

Systemic autoimmune diseases
• systemic lupus erythematosus
• systemic sclerosis
• inflammatory myopathies
• Sjögren syndrome
• systemic vasculitides
• antiphospholipid syndrome
• mixed connective tissue disease
• overlap syndromes
• undifferentiated connective tissue disease

**Table 2 The clinical spectrum of connective tissue diseases**

The clinical spectrum of connective tissue diseases
• fever/inflammation of unknown origin
• polyarthritis
• skin symptoms
• Raynaud phenomenon
• recurrent serositis (pleuritis, pericarditis)
• proteinuria, hematuria, cylindruria
• leukopenia
• "unusual" association of organ symptoms
• sicca symptoms
• symmetric proximal muscle pain/weakness of extremities
• "unexplained" polyneuritis, neuropathy
• symptoms of antiphospholipid syndrome (recurrent arterial/venous thrombosis, miscarriages, etc.)
• lung fibrosis or pulmonary arterial hypertension

**Table 3 Characteristic findings during physical examination in connective tissue diseases**

Lacrimal, salivary gland enlargement	SS
Dry eyes, dry mouth	SS
Lymphadenopathy	SLE
Synovitis	RA, other CTDs
Tendon friction rubs (fibrous tenosynovitis)	diffuse cutaneous SSc
Lack of peripheral arterial pulse	Takayasu arteritis, APS, systemic vasculitis
Painful temporal arterial branch	Temporal arteritis
Postthrombotic syndrome	APS
Leg ulcers	APS, necrotizing vasculitis, SSc
Proximal symmetric muscle weakness/pain	DM-PM
Deformed (impressed) nose	Granulomatosis with polyangiitis, polychondritis
Hypo/hyperpigmentation	SSc
Teleangiectasia	SSc
Cutaneous vasculitis	SLE, SS, MCTD, systemic vasculitides, DM, Henoch-Schönlein disease, etc.
Inflammatory skin symptoms	SLE, DM
Livedo reticularis	APS, lupus
Digital ulcers, gangrenes	SSc, APS, systemic vasculitis, cryoglobulinemia
Digital pad atrophy	SSc
Sclerodactyly	SSc
Digital skin thickening	SSc, MCTD
Subcutaneous nodule on extensor surface	RA
Subcutaneous calcinosis	SSc, myositis calcificans
Raynaud phenomenon	SSc, MCTD, SLE, DM-PM, etc.
Alopecia	SLE
Oral ulcers	SLE, Behcet disease

Abbreviations used: SS - Sjögren syndrome, SSc - systemic sclerosis, DM-PM - dermato-polymyositis, RA - rheumatoid arthritis, SLE - systemic lupus erythematosus, aPS - antiphospholipid syndrome

**Clinical/laboratory signs of inflammation**

In the discussed disorders inflammation often occurs in waves, and there are periods when no signs of inflammation can be observed. Apart from some rare cases, systemic inflammation is generally caused by a large variety of infections, certain malignancies, and systemic autoimmune diseases. In many SLE cases an increased ESR without an acute phase reaction (i.e., increased CRP) may be present, while in infections and tumors both ESR and CRP are elevated. It is therefore crucial to consider that connective tissue disease may be one of the important background causes of the inflammation. An extended search for the presence of an infectious/malignant disease without taking immediate basic differential diagnostic steps for the presence of a CTD can cause a significant delay in the treatment. In fact, there is a brief “window of opportunity” in the early phase of CTDs when the therapy usually efficiently stops the disease progression.

**Polyarthritis**

A symmetric polyarthritis affecting the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal lines as well as the large joints (predominantly knees and wrists) is often present in these disorders. Conversely, the distal interphalangeal (DIP) joints are not affected. In the differential diagnosis, infection-related arthritides, psoriatic arthritis, osteoarthritis, and chronic gout are especially important.

**Raynaud phenomenon**

Raynaud phenomenon is an episodic digital vasospasm following an exposure to cold. Emotional stress may also be a provoking factor in some patients. Primary Raynaud phenomenon is a common disease, in which no other organ manifestations, such as nailfold capillaroscopy changes or antinuclear antibodies, are present (1). Sometimes the patients may not notice the characteristic color changes (white-blue-red), and they complain about digital pain following exposure to cold. In case of secondary Raynaud syndrome, there is an underlying disease, as can often be observed in patients with connective tissue disease. Important basic differential diagnostic steps to be performed are nailfold capillary microscopy and antinuclear antibody screening test. As almost all SSc patients have Raynaud phenomenon, it is a very important indicator in early cases, especially if the patient in question also has puffy fingers (2, 3, 4).

**Sicca syndrome**

Sicca syndrome is characterized by xerostomia and keratoconjunctivitis. Dryness of the mouth often causes difficulties in swallowing dry food, an inability to speak continuously, and a burning sensation. Ocular dryness causes a sandy or gritty feeling under the eyelids, burning, decreased tear production, redness, and itching. Dryness can result from many other causes, including diabetes mellitus and certain drugs with an anticholinergic effect (antidepressants, diuretics, anticholinergic agents, etc.). Infections such as hepatitis C and HIV and autonomic neuropathy may also cause sicca symptoms. Dehydration or the use of diuretics are also possible background causes of xerostomia.

**Symmetric muscle pain/weakness of the proximal extremities**

One of the typical complaints is pain while climbing stairs or combing one's hair. Secondary causes can be due to drugs, infections, neurological disorders, and malignancy.

**Skin symptoms**

Exposure to UV light (from sunshine or the use of tanning boots) which provokes dermatitis is a frequent sign in SLE and dermatomyositis patients. Livedo reticularis is typical of primary/secondary antiphospholipid syndrome. In the latter case, the skin changes are stable. Palpable purpura (cutaneous vasculitis), gangrenes, sclerodactyly, and puffy fingers are also important signs of CTDs. Many other signs, including telangiectasia, skin pigmentary changes, or deep necrotic vasculitic lesions, may also be present.

**Proteinuria, hematuria**

The kidney involvement does not cause complaints, therefore an early detection is exclusively based on the urinalysis. Signs of proteinuria, hematuria, and cylindruria can be important findings, especially in patients with SLE or ANCA-associated vasculitic syndromes.

**Signs of antiphospholipid syndrome (APS)**

The clinical manifestations of APS include recurrent arterial-venous thromboses and thromboembolic events, recurrent miscarriages, and obstetric events. Many other manifestations, including decreased platelet count, valvulopathy, livedo reticularis, or pulmonary hypertension, can also be present.

**Basic investigations for diagnosis verification**

Besides the antinuclear antibody (ANA) screening test, other investigations, including rheumatoid factor, ANCA, and antiphospholipid antibody tests (anticardiolipin IgG and IgM, lupus anticoagulant, and anti-beta2 glycoprotein I), may also be necessary. The other basic screening test is nailfold capillaroscopy, which is a crucial investigation in cases presenting with Raynaud phenomenon (2, 3). Giant capillaries, capillary dropout, and hemorrhages are important signs, predominantly present in cases with SSc, MCTD, and, less frequently, in inflammatory myopathies and UCTD. The presence of Raynaud syndrome and scleroderma capillary pattern may be an important indicator of a potential CTD, mainly in the scleroderma disease spectrum.

Early diagnosis is crucial because of the window of opportunity in the early phase of the disease when the treatment seems to be most efficient. This fact prompted the experts in the field to revise several classification criteria, including SSc to involve patients with very early disease manifestations (5, 6, 7). Furthermore, a definition of the very early phase of the disease helps to identify the cases as early as possible (6, 7).

**Classification criteria and “treat-to-target” approach**

Once the diagnosis of a CTD has been established, the “treat-to-target” approach is the important next step in the management of a particular patient. The treatment strategy for several chronic diseases has been profoundly changed in the last two decades, and the predominantly

symptom-based management has been successfully changed to a target-based approach. This first happened with the management of hypertension and diabetes. In rheumatology, the management of rheumatoid arthritis (RA) has also changed remarkably, based on the results of several randomized clinical trials showing that the targeted therapy approach using composite disease activity scores yielded more favorable outcomes with regard to the extent of joint damage and function (8, 9). Recently, a "treat-to-target" recommendation has been developed and widely used in the treatment of patients with RA as well as gout (10, 11). In systemic autoimmune diseases the measurement of outcome based on composite disease

activity scores seems to be difficult. Further work is required to improve the currently available activity damage indexes in these particular disorders; in particular, better composite activity indexes seem to be necessary for the future. Furthermore, systemic autoimmune diseases, especially SLE, show a slowly progressive accumulation of irreversible organ damage, and the presence of damage is a predictor of further damage accrual (12). Based on these facts, it is reasonable to formulate a treat-to-target recommendation like the one established for SLE, as well as to define some new treatment targets beside prevention of damage accrual or flare up, which have been recognized as important treatment goals (13, 14).

**Declaration on conflict of interest:** The author declares that there is no conflict of interest.

## References

1. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol*. 1992; 10: 485-8.
2. Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients connective tissue diseases and Raynaud's phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18: 62-8.
3. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013; 27: 237-48.
4. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 2087-93.
5. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1747-55.
6. Avouac J, Fransen J, Walker U, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 476-81.
7. Czirják L, Matucci-Cerinic M. Beyond Raynaud's phenomenon hides very early systemic sclerosis: the assessment of organ involvement is always mandatory. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 250-1.
8. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-9.
9. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1443-9.
10. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 1431-46.
11. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 12. [epub ahead of print]
12. Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002; 29: 398-400.
13. Mosca M, Boumpas D, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Where are we today? *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30: S112-5.
14. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 958-67.

# THE CHALLENGE OF EARLY KNEE OSTEOARTHRITIS

IZAZOV RANOG OSTEOARTRITISA KOLJENA

Alberto Migliore, Emanuele Buzzi

Rheumatology, S. Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome, Italy

Correspondence to:

**Emanuele Buzzi, MD**

via Cassia 600, 00189 Rome, Italy

Tel. +39348882220

E-mail: buzzi.emanuele@gmail.com

Received: 07.09.2015.

Accepted: 20.09.2015.

## Abstract

The identification of early stages of osteoarthritis, like the pre-radiological stage characterized by few and mild symptoms, would allow early preventive interventions, with the aim of modifying the course of the disease. This could improve the prognosis of patients affected by osteoarthritis and lead to a significant reduction of the costs associated with the management of this disease. To date, a clear clinical definition of the early stages of osteoarthritis is still missing. The OARSI initiative and the CHECK study are two ongoing prospective studies among whose objectives is the identification of early stages of osteoarthritis and the risk

factors associated with its development. The Italian Society for Rheumatology recently promoted an international consensus for the definition of early knee osteoarthritis. As a first step, a systematic literature review was performed for the identification of possible definitions of early osteoarthritis in scientific literature. As a second step, an international panel of experts in the field of osteoarthritis conceived, in several evaluation steps, a definition of early symptomatic knee osteoarthritis.

**Keywords:** osteoarthritis, early, definition, knee

## Sažetak

Otkrivanje osteoartritisa u ranom stadiju, tj. u preradiološkoj fazi obilježenoj malim brojem blagih simptoma, omogućilo bi rane prevencijske intervencije radi promjene tijeka bolesti. To bi moglo poboljšati prognozu bolesnika s osteoartritisom te dovesti do znatnog smanjenja troškova povezanih sa skrbi za te bolesnike. Za sada još nedostaje jasna definicija ranih stadija osteoartritisa. OARSI inicijativa i CHECK studija dvije su prospektivne studije u tijeku kojima je, između ostalog, svrha identificirati rane stadije osteoartritisa, kao i čimbenike rizika povezanih s njegovim

razvojem. Talijansko društvo reumatologa nedavno je predstavilo međunarodni konsenzus za definiciju ranog osteoartritisa koljena. Kao prvi korak učinjen je sustavni pregled literature radi identifikacije ranog osteoartritisa u znanstvenoj literaturi. U drugom je koraku međunarodni panel stručnjaka za područje osteoartritisa s pomoću nekoliko stupnjeva evaluacije prihvatio definiciju ranoga simptomatskog osteoartritisa koljena.

**Ključne riječi:** osteoarthritis, rani, definicija, koljeno

## Introduction

Osteoarthritis (OA) is one of the most common degenerative diseases in the world and its incidence is on the increase due to the aging of the world's population (1). OA is a leading cause of disability in western countries, burdened by high costs for national health and health insurance systems. Patients with advanced-stage OA suffer from chronic pain and functional impairment of the limbs and spine, and generally have a poor quality of life. The understanding of the pathogenesis of OA has made great strides in recent decades. To date, the evolutionary stage of OA may be classified from both a radiological and a clinical point of view (2). The risk factors associated with the development of OA have been clarified (3), thus making it possible to prevent the worsening of OA to a certain extent. Unfortunately, it is now possible to identify only patients suffering from a clinically and radiographically established OA, while it is not possible to identify those patients who are suffering from the early stages of OA (EOA) in the pre-radiological stage.

The identification of patients with early stages of the disease, like the pre-radiological stage characterized by few and mild symptoms, would allow early preventive interventions, which might modify the course of the disease, stopping or slowing it down.

To date, a clear clinical definition of EOA is still missing. In its agenda EULAR proposed to develop diagnostic criteria for an early identification of patients with knee OA (KOA) through prospective studies (4). Several previous studies have investigated patients in the early stages of OA, but the definitions used by authors lack uniformity.

At present, two large cohort studies are being implemented, the OARSI initiative and the CHECK study.

Also, the Italian Society for Rheumatology recently promoted an international consensus for the definition of Early Symptomatic Knee Osteoarthritis (ESKOA) by a multi-methodological approach, including a systematic literature review, focus groups, discussion groups, Delphi surveys, and face-to-face meetings.

### The OARSI initiative

The OARSI initiative (OAI) comprises a multi-center, longitudinal, prospective, observational study on patients with KOA. The objective of the OAI was the development of a public domain research resource aimed to help the scientific evaluation of biomarkers of OA onset and progression. The principal objectives of the OAI were the development of an ethnically diverse cohort of patients suitable for studying the risk factors and natural history of onset and progression of OA, and to determine the validity of radiographic means such as X-Ray and MRI, as well as biochemical and genetic assays as biomarkers for OA. Within the included patients there is a subgroup of patients at risk of developing KOA. This subgroup is characterized by specific inclusion criteria and is used for the study of incident cases. The inclusion criteria for this patient subgroup include previous knee surgery or injury, the presence of Heberden's nodes at the distal interphalangeal joints, and overweight. The patients included in this subgroup did not necessarily have to report knee pain. The patients in the "high risk" subgroup were stratified by age and presence of pain and/or risk factors. Several papers were published following different evaluations of the OAI cohort of patients. Eckstein et al. (5) reported how in the OAI progression subcohort, the greatest rate of knee cartilage loss, at the medial femoral condyle level as evaluated by X-ray, was observed in patients with a high weight-bearing knee. Obese patients showed trends towards higher rates of cartilage loss, although such trends did not reach statistical significance. Using MRI, Lo et al. (6) evaluated bone marrow lesions and joint effusions and their association with weight-bearing pain, finding that bone marrow lesions and effusions were independently associated with weight-bearing pain. Stehling et al. (7) also found that higher physical activity induced more severe focal knee lesions, as diagnosed by 3T MRI, in a non-symptomatic cohort of OAI. In addition, two studies performed by Joseph et al. (8, 9), reporting on the relevance of MRI in the diagnosis of early stages of KOA, demonstrated that subjects at risk of KOA had more heterogeneous cartilage T2 values in respect to controls, and that certain T2 parameters were associated with future morphologic degenerations. Similarly, Urich et al. (10) found how T2 cartilage texture can predict early KOA progression, reporting how baseline heterogeneity in the T2 cartilage TIC index was able to predict and differentiate patients who would develop worsening in their WOMAC scores on a 3-year follow up. In the following studies it was reported that a history of knee surgery, knee flexion contracture, and pain represented predictor factors for a rapid progression to knee arthroplasty, while valgus malalignment and meniscus injuries represented a risk factor for knee OA incidence (11, 12). In 2014 Hensor et al. (13), in an effort towards a first clinical definition of early OA, found that patients reporting the occurrence of knee pain as a first symptom emerging during weight-bearing activities, such as climbing stairs, may represent a group of patients affected by an early stage of OA and thus suitable for early interventions.

### The CHECK study

The other study currently under way is the CHECK study, a prospective study conducted in the Netherlands. Its aim is to identify patients with early stages of hip and knee OA, involving subjects with ages between 45 and 65 who reported knee and/or hip joint pain or stiffness for which they

had not visited a GP for more than 6 months. Exclusion criteria are previous meniscus or ligament injuries. The CHECK study produced several papers aimed to identify the early stages of hip and knee OA and their clinical, laboratory, and radiological features. Regarding biomarkers, in a study from van Spil et al. (14), an association was observed between adipokine levels, other biochemical markers of systemic joint metabolism, and radiographic progression in early-stage KOA, while Vos et al. (15) reported that skin pentosidine did not perform better than uCTXII in predicting radiographic progression on a 5-year follow up. Recently, van Spil et al. (16) found that multiple cartilage and synovial markers, such as uCTXII and sCOMP, showed positive associations with the presence and eventual progression of knee and hip OA. Regarding activity limitations in early symptomatic KOA, Holla et al. (17) reported how three subgroups of patients with different trajectories of activity limitations may be identified. The two subgroups of patients with "poor outcome" and "moderate outcome" in terms of activity limitations were characterized by younger age, higher body mass index, greater pain, bony tenderness, reduced knee flexion, hip pain, osteophitosis, presence of 3 or more comorbidities, lower vitality, and avoidance of activities in comparison to the "good outcome" subgroup, thus indicating the above characteristics as predicting factors of a worse prognosis in terms of activity limitation on a 5-year follow up. Similarly, Wesseling et al. (18) reported how three trajectories of pain may be identified in patients with symptomatic knee OA on a 5-year follow up. In the subgroups of patients characterized by a "mild" or "moderate" pain trajectory, in respect to the subgroup of "marginal" pain trajectory, certain characteristics may be identified, such as a BMI>25, having at least 3 comorbidities, a low education level, and additional hip pain.

### The SIR systematic literature review

The SIR carried out an updated systematic review on both PubMed and Embase databases, searching for all the studies published in medical literature in the last 30 years addressing the issue of early osteoarthritis definition and diagnosis before starting the attempt at an international consensus for the definition. This review found a number of articles varying between 209 and 307 (published from 1973 to 2013), when searching on PubMed and Embase databases, respectively.

In the systematic literature review we found 6 observational studies; 1 RCT and 2 expert opinion papers were selected among 1522 records captured. All the studies defined different types of established OA, such as OA onset in young patients, incident OA, recently diagnosed early OA, or MRI-detected early stages of OA. 4 studies used MRI, with or without arthroscopy findings, while 5 studies used the Kellgren-Lawrence and Ahlback X-ray criteria.

Only 1 article (Luyten et al., 2011) (19) explicitly addressed the issue of a definition of EOA (only in the knee), although that instance should be considered only an "expert opinion" (lowest level of evidence), as the authors did not perform a systematic review of the literature. All the other researches were mainly focused on the early stage of radiological OA damage (grades I-II of the Kellgren and Lawrence classification), and on onset at younger ages, treatment options, and prompt diagnosis.

Despite its limitations, the study by Luyten et al. refers to the American College of Rheumatology (ACR) criteria for

knee OA, which combines clinical and radiological findings with a 91% sensitivity and an 86 % specificity (20). According to the ACR criteria, a diagnosis of knee OA is confirmed if objective findings (i.e., osteophytes and radiologically detectable joint space narrowing corresponding to grade 2 of the Kellgren and Lawrence classification) are concurrently present together with one of the following conditions: age <50 years old, joint stiffness (<30 min), or crepitus. In addition to that, some authors have suggested that the presence of at least one osteophyte and joint space narrowing is needed to establish a diagnosis of KOA (21). However, as remarked by Luyten et al. in their paper, the definition of early osteoarthritis implies that patients suffering from this condition do not fulfill the ACR criteria for the diagnosis of OA. Therefore, the authors propose the following specific criteria for the identification of EOA patients: (1) knee pain (at least two episodes of pain for more than 10 days in the past year); (2) possible radiological evidence of osteophytes (Kellgren–Lawrence grades 0, I, or II); (3a) arthroscopic findings of cartilage lesions (ICRS classification grades I-IV at least in two compartments or grades II-IV in one compartment with softening and swelling of the surrounding cartilage as reported at [www.cartilage.org/\\_files/contentmanagement/ICRS\\_evaluation.pdf](http://www.cartilage.org/_files/contentmanagement/ICRS_evaluation.pdf)); or (3b) Magnetic Resonance Imaging (MRI) evidence of cartilage alterations, meniscus and/or subchondral bone marrow lesions (BMLs), as assessed according to the WORMS and BLOKS scores (22). It should be noted that all three criteria should be present for the diagnosis of knee EOA, as proposed by the authors (19). We have to note that risk factors were not taken into account.

No similar studies or expert opinions have been published in the literature concerning the definition of early osteoarthritis affecting other joints (i.e., the hip joint).

### The SIR Early Symptomatic Knee Osteoarthritis Definition project

A multi-methodological approach, including a systematic literature review, focus groups, discussion groups, Delphi surveys, and a final face-to-face meeting, was implemented in order to achieve this goal. A first focus group was held with the participation of five patients affected by OA and characterized by different ages and clinical profiles. The second focus group involved six researchers in basic sciences sampled on the basis of recent publications in the area of OA. The third focus group comprised six expert clinicians selected on the basis of publications of clinical studies involving OA. The results of both the systematic literature review and the three focus groups were collated and submitted to an international panel of OA experts, coming from the following European countries: Albania, Belarus, Bulgaria, Croatia, France, Italy, Portugal, Romania, Russia, Serbia, Spain, and Turkey. During the discussion session, the following topics were analyzed: the strengths and possible limitations of existing criteria, as well as items to be included in a new definition of early OA and in referral recommendations. The panel elaborated a total of 38 propositions to be potentially included in the definition of ESKOA, ranging from primary and specialist care to barriers for referral and problems of assessment. These were sent to all the participants of the two Delphi rounds of survey. After the first survey, the categories of signs and symptoms were collated, and the ten propositions that reached an agreement of over 7 were resubmitted to the

second Delphi round. Regarding risk factors, 10 items reached a sufficient consensus and were resubmitted for the second Delphi round. During the second Delphi round, the signs and symptoms were ranked. Then a face-to-face meeting was held to establish a definition of ESKOA. Unanimous agreement was reached on all exclusion criteria, which were consequently included in the definition: the presence of generalized pain, an inflammatory joint disease, an active inflammatory joint disease, and a Kellgren-Lawrence radiologic degree above 0.

The absence of any recent trauma or injury of the knee was reported among the exclusion criteria. After unifying the two knee pain-related signs/symptoms, two major signs/symptoms were identified: knee pain and very short joint stiffness when starting a movement.

The panelists agreed to consider ESKOA as possible if the condition has lasted for less than 6 months. An algorithm was compiled based on the absence or presence of 1, 2, or more risks factors. Four signs or symptoms, selected from the highest-ranked propositions, plus 8 risk factors which had ranked highest in the second Delphi round, were included in the definition. ESKOA was then defined by the presence of applicability criteria (absence of inflammatory arthritis, age of patients of 50 years or older, or 40 years or older with the presence of at least 1 risk factor, Kellgren Lawrence grade 0) and by the presence of 3 or more symptoms in the absence of risk factors, 2 or more symptoms and 1 risk factor, or 2 or more risk factors and 1 or more symptoms with a symptom duration of less than 6 months. The risk factors included were overweight with a BMI over 25, family history of OA, previous knee injuries, malalignment, lower limbs dissymmetry, OA in other sites, metabolic syndrome, and hypermobility.

Regarding the referral criteria, the panel decided to integrate the signs and symptoms in a single referral criterion in order to improve applicability. "The presence of knee pain, in the absence of any recent trauma or injury, with or without joint stiffness, with symptoms lasting for less than 6 months" was stated as a successful criterion for its applicability and sensitivity.

### Discussion

Similarities and differences may be found in our definition of ESKOA when compared with what was established in the OAI and CHECK studies. Similarly to what was established by the CHECK study, pain and stiffness are relevant signs/symptoms for detecting patients affected by ESKOA, while in the OAI study the patients did not necessarily have to report pain in order to be included in the incidence analysis. On the contrary, overweight and previous knee injury/surgery were reported in the OAI study as risk factors, just like in our study. Regarding risk factors, there are similarities between what was established in our definition and the results obtained by the OAI and CHECK studies. In various studies, both CHECK and OAI report how BMI may play a role in the development of OA, while previous episodes of knee surgery were identified as risk factors by the OAI study. Similarly, valgus malalignment was identified as a risk factor by the OAI study.

A more clear classification of EOA, based on the characteristics and symptoms of affected patients, should be delivered by the scientific community in order to better identify subjects who might benefit from new expensive drugs and innovative therapeutic approaches.

## Conclusions

Until now, EOAs have been defined with regards to the younger age of EOAs onset and radiological damage (grades I-II of the Kellgren and Lawrence classification).

There is only one definition of EOAs, with a very low level of evidence. In addition, there are many other interpretations of EOAs in the literature. These interpretations may vary from: initial radiologic degree of OA, such as grades I and II according to the KL radiologic classification, associated or not with classic symptoms; premature onset of OA; initial histopathological or MRI-detected joint changes associated or not with classic symptoms; low-grade

symptomatic OA patients diagnosed according to the ACR classification. It is still necessary to achieve an agreement in order to classify every condition explored relative to the different stages or features of OA with a universally accepted nomenclature.

This should present a great opportunity to detect early stages of OA (a combined use of MRI and biomarkers could be useful for this purpose) in order to apply newly available drugs for the treatment of osteoarthritis as well as innovative therapeutic approaches, such as regenerative medicine, in the attempt to delay or to halt the disease progression.

**Declaration on conflict of interest:** The author declares that there is no conflict of interest.

## References

- WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;919:i-x, 1-218.
- Cooper C, Adachi JD, Bardin T, et al. How to define responders in osteoarthritis. Curr Med Res Opin. 2013 Jun;29(6):719-29.
- Madry H, Cucchiari M. Advances and challenges in gene-based approaches for osteoarthritis. J Gene Med. 2013 Oct;15(10):343-55.
- Pendleton A, Arden N, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2000;59(12):936-44.
- Eckstein F, Maschek S, Wirth W, et al. One year change of knee cartilage morphology in the first release of participants from the Osteoarthritis Initiative progression subcohort: association with sex, body mass index, symptoms and radiographic osteoarthritis status. Ann Rheum Dis. 2009;68(5):674-9.
- Lo GH, McAlindon TE, Niu J, et al. Bone marrow lesions and joint effusion are strongly and independently associated with weight-bearing pain in knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(12):1562-9.
- Stehling C, Lane NE, Nevitt MC, Lynch J, McCulloch CE, Link TM. Subjects with higher physical activity levels have more severe focal knee lesions diagnosed with 3T MRI: analysis of a non-symptomatic cohort of the osteoarthritis initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(6):776-86.
- Joseph GB, Baum T, Carballido-Gamio J, et al. Texture analysis of cartilage T2 maps: individuals with risk factors for OA have higher and more heterogeneous knee cartilage MR T2 compared to normal controls--data from the osteoarthritis initiative. Arthritis Res Ther. 2011;13(5):R153.
- Joseph GB, Baum T, Alizai H, et al. Baseline mean and heterogeneity of MR cartilage T2 are associated with morphologic degeneration of cartilage, meniscus, and bone marrow over 3 years--data from the Osteoarthritis Initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(7):727-35.
- Urish KL, Keffalas MG, Durkin JR, Miller DJ, Chu CR, Mosher TJ. T2 texture index of cartilage can predict early symptomatic OA progression: data from the osteoarthritis initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(10):1550-7.
- Riddle DL, Kong X, Jiranek WA. Factors associated with rapid progression to knee arthroplasty: complete analysis of three-year data from the osteoarthritis initiative. Joint Bone Spine. 2012;79(3):298-303.
- Felson DT, Niu J, Gross KD, et al. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. Arthritis Rheum. 2013;65(2):355-62.
- Hensor EM, Dube B, Kingsbury SR, Tennant A, Conaghan PG. Toward a clinical definition of early osteoarthritis: onset of patient-reported knee pain begins on stairs. Data from the osteoarthritis initiative. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(1):40-7.
- Van Spil WE, Welsing PM, Kloppenburg M, et al. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: data from CHECK. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(11):1278-85.
- Vos PA, Welsing PM, deGroot J, et al. Skin pentosidine in very early hip/knee osteoarthritis (CHECK) is not a strong independent predictor of radiographic progression over 5 years follow-up. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(6):823-30.
- Van Spil WE, Welsing PM, Bierma-Zeinstra SM, et al. The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: data from CHECK. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(8):1388-97.
- Holla JF, van der Leeden M, Heymans MW, et al. Three trajectories of activity limitations in early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year follow-up study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1369-75.
- Wesseling J, Bastick AN, Ten Wolde S, et al. Identifying Trajectories of Pain Severity in Early Symptomatic Knee Osteoarthritis: A 5-year Followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. J Rheumatol. 2015;42(8):1470-7.
- Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012;20(3):401-6.
- Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American rheumatism association. Arthritis Rheum. 1986;29(8):1039-49.
- Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, et al. (2011) Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(3):254-64.
- Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS, Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):206-11.

# OSTEOARTRITIS: MEHANIČKI POREMEĆAJ ILI UPALNA BOLEST?

## OSTEOARTHRITIS: A MECHANICAL DISORDER OR AN INFLAMMATORY DISEASE?

Nadica Laktašić-Žerjavić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:

**doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju,

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: nadica\_laktasic@yahoo.com

Zaprmljeno: 15. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

### Sažetak

Osteoartritis je poremećaj na razini organa. Zahvaća sve strukture zgloba. Biomehanički i genetski čimbenici igraju važnu ulogu u nastanku i napredovanju osteoartritisa, dok je upala važna u progresiji bolesti i degradaciji hrskavice uzrokujući bol, oteklinu i zakočenost zgloba. Novije spoznaje upozoravaju na mogućnost da je sinovitis primarni poremećaj u osteoartritisu. Osteoartritis obilježuje progresivna destrukcija zglobne hrskavice, remodeliranje subhondralne kosti, stvaranje osteofita, suženje zglobnog

prostora i različit stupanj sinovitisa. Nije jasno nastaju li promjene prvo u hrskavici ili subhondralnoj kosti, no poznato je da između hrskavice i subhondralne kosti postoji živa biokemijska i molekularna komunikacija koju potiče mehanički stres jer hondrocyti i osteociti u subhondralnoj kosti djeluju kao mehanosenzori.

**Ključne riječi:** osteoartritis, patofiziologija, sinovitis, hrskavica, starenje, mehanički stres

### Abstract

Osteoarthritis is an organ-level failure affecting the whole joint. Biomechanical and genetic factors play an important role in the initiation and progression of osteoarthritis, while inflammation has a significant role in the progression of the disease and cartilage loss, causing joint pain, swelling, and stiffness. There is some evidence that synovitis might be involved in the initiation of osteoarthritis as well. Osteoarthritis is characterized by a progressive degeneration of articular cartilage, subchondral bone remodeling, osteophyte formation, and subsequent joint space narrowing

accompanied by different degrees of synovitis. It is unclear whether bone changes occur before or after cartilage changes. There is a close physical relationship between cartilage and subchondral bone, with a biochemical and molecular communication triggered by abnormal mechanical stress, since chondrocytes and subchondral osteocytes act as mechanosensors.

**Keywords:** osteoarthritis, pathophysiology, synovitis, cartilage, aging, mechanical stress

### Uvod

Je li osteoartritis (OA) lokalni mišićno-koštani poremećaj povezan sa starenjem i trošenjem zgloba ili je sistemska mišićno-koštana bolest koja dovodi do aktivacije imuno-loškog sustava (urođenoga i stečenoga), povišenog stvaranja proučalnih citokina i razvoja sinovitisa? Kao i obično, istina uključuje obje hipoteze. Epidemiološki i klinički pokazatelji upućuju na to da je OA primarno mehanički uzrokovana bolest uz genetski čimbenik koji dodatno pridonosi težini bolesti (1). Prve teze o upali u OA stare su petnaestak godina i otvorile su vrata istraživanjima o primjeni nove vrste lijekova anticitokina u liječenju OA, što je znatno pridonijelo boljem razumijevanju prirode OA, no do sada ne i odobrenju njihova uvođenja u liječenje OA (2). Promjene u OA zahvaćaju cijeli zglop (zglobo

hrskačicu, subhondralnu kost, sinoviju zgloba, meniske, ligamente, zglobnu čahuru i okolne mišiće) dovodeći do gubitka hrskavice, remodeliranja subhondralne kosti, formiranja osteofita (promjene geometrije zgloba), sinovijalne hiperplazije, promjena u zgloboj tekućini, firoze zglobne čahure, promjena u ligamentima i meniscima te do atrofije okolnih mišića. Stoga možemo reći da je OA bolest organa (engl. *an organ failure*). Različiti koncepti upućuju na to da se promjene prvo zbivaju u hrskavici, odnosno u subhondralnoj kosti (SH kosti), no bez obzira na to gdje počinju te promjene, one nastaju prije kliničkih simptoma bolesti. Glavni simptomi su bol i disfunkcija zgloba. Najčešće su zahvaćeni zglobovi šaka, koljeno, kuk i kralješnica. Bolest je najčešće sporo progresivna i glavni

je uzrok boli i kronične nesposobnosti u starijih osoba te time velik zdravstveni i socioekonomski problem (3). Etiologija OA je *višečimbenička*. Tradicionalni čimbenici rizika su dob, spol, genetska predispozicija, ozljeda zglobova, nestabilnost zglobova, preopterećenje zglobova i pretilost. Osteoartritis se može razviti i sekundarno kao posljedica upalne ili metaboličke bolesti koja dovodi do oštećenja zglobova (npr. upalne reumatske bolesti – reumatoidni artritis, giht, pseudogjht, ohronoza) (1).

### Biomehanički čimbenici u osteoartritisu

Važan su čimbenik koji dovodi do inicijacije i progresije promjena u OA. U fiziološkim uvjetima zglob može podnijeti opterećenja i do deseterostrukte tjelesne težine bez oštećenja hrskavice. Pokret je važan za očuvanje zdravljia hrskavice i ostalih struktura zglobova. Nepravilno i prekomjerno opterećenje zglobova velik je rizični čimbenik za razvoj i progresiju OA, a može biti uzrokovano poremećenom biomehanikom (tzv. preartroza, npr. nejednaka duljina nogu, varus/valgus deformacija koljena, inkongruencija zglobovnih tijela), pretilošću, preopterećenjem zglobova sportskim ili profesionalnim aktivnostima (engl. *overuse and overload*), nestabilnošću zglobova, traumom i imobilizacijom (1). Zglobna hrskavica i SH kost čine osnovnu hrskavično-koštanu jedinicu. Zglobna se hrskavica sastoji od četiriju slojeva: površnog sloja (prvih 10 – 20 % pune debljine hrskavice), srednjeg sloja (40 – 60 % debljine hrskavice) i dubokoga fibrokartilaginznog sloja (30 % debljine hrskavice) te prijelaznog, tankog, kalcificiranog sloja koji veže hrskavicu za SH kost. Ekstracelularni matriks sintetiziraju hondrociti, a sastoji se od kolagena ponajprije tipa II, proteoglikana (PG, makromolekula složene strukture sa središnjim proteinskim dijelom na koji se vežu lanci glikozaminoglikana, a najvažniji PG je agrekan), veznih proteina, glikoproteina i hijaluronana. Kolagena mreža osigurava čvrstoću hrskavice, a agrekan, hijaluronan (ne-sulfatni glikozaminoglikan koji daje viskoznost i štiti od gubitka proteoglikana) i vezni protini (povezuju agrekan i hijaluronan) uklopljeni su u tu mrežu. Površni sloj (eng. *superficial zone* – SZ) dobro je orijentirana mreža proteina ekstracelularnog matriksa (PG, kolagena, nekolagenih proteina) i sadrži visok udio vode. Srednji sloj sadrži nasumično orijentirana kolagena vlakna s većim hondrocitima. Duboki sloj je ustrojen u okomite stupce (kolumnne) odijeljene kolagenim vlaknima. Hondrociti su veći aktivniji u dubljim slojevima hrskavice. Četvrti kalcificirani sloj osim što povezuje hrskavicu i subhondralnu kost čini molekularnu barijeru između ovih dvaju tkiva u zdravom zgobu (4). Hrskavica je najosjetljiviji dio zglobova, a njezin površni sloj je ključan u inicijaciji promjena koje dovode do manifestnog OA. SZ je sučelje između hrskavice i zglobne tekućine (eng. *fluid-tissue interface*) u zglobnom prostoru. Tijekom normalne zglobne aktivnosti SZ je izložen silama kompresije i smika koje podnosi bez oštećenja. Sadrži protein lubricin (tzv. SZ protein), hijaluronsku kiselinu i fosfolipide. Lubricin proizvode samo hondrociti SZ (5). Hrskavica je postmitotičko tkivo s malim kapacitetom obnavljanja. U SZ se nalazi većina mezenhimalnih matičnih stanica odrasle hrskavice koje omogućuju samoobnavljanje hrskavice koja je potrebna za održavanje integriteta hrskavice izložene mehaničkom stresu (6). Prekid integrata SZ dovodi do aktivacije stanica hrskavice, produkcije degradacijskih enzima matriksa i aktivacije upale, a lezije

hrskavice progrediraju u širinu i dubinu što sve u konačnici dovodi do manifestnog OA. Starenjem u SZ dolazi do gubitka stanica (uglavnom apoptozom) tako da se broj hondrocita u površnom sloju smanjuje za 50 % od dvadesete do devedesete godine života. Starenjem se smanjuje i aktivnost produkcije hrskavičnog matriksa zbog smanjenja broja i aktivnosti hondrocita. Oba procesa dovode do promjene biomehaničkih svojstava hrskavice (7). Početak promjena koje nastaju s dobi je u petom desetljeću života i može samostalno s vremenom dovesti do manifestnog OA, a u kombinaciji s drugim rizičnim čimbenicima pridonosi ranijem i težem obliku bolesti (8). Morfološke promjene hrskavice su razdor, fragmentacija, fibrilacija, pojava ulceracija i ragada. Već je dugo poznato da je subhondralna kost uključena u promjene koje se zbivaju u OA. Ispod hrskavice nalazi se prvo tanak sloj kortikalne kosti na koji priliježe kalcificirani sloj hrskavice, koji pak slijedi sloj trabekularne kosti. Recentno, s pomoću magnetske rezonancije (MR) i trodimenzionalnog modela mogu se pratiti i kvantificirati promjene u obliku SH kosti koje su danas jedan od mogućih biomarkera u OA. Kod OA koljena dolazi do povećanja površne SH kosti u svim odjeljcima zglobova i ta je promjena izraženija nego promjena u debljini hrskavice te bi mogla biti bolja metoda procjene napredovanja OA od mjerjenja debljine hrskavice, odnosno širine zglobnog prostora (9). Mehanizam koji dovodi do promjene oblika kosti u OA nije do kraja razjašnjen. Poznato je da dolazi do zadebljavanja kortikalne kosti i do promjena u strukturi trabekularne kosti, tj. ona gubi na svojoj poroznosti postajući rigidna. U zdravom zgobu sružasta kost djeluje kao jastučić koji pomaže hrskavici podnijeti mehanička opterećenja. Tradicionalan koncept je da u OA SH kost postaje rigidna, sklerotična posljedično promjeni biomehaničkih svojstava hrskavice i prekomjernom opterećenju SH kosti (mijenja se raspored i intenzitet opterećenja SH kosti). Novije spoznaje upućuju na to da je i obrnuti mehanizam važan u patogenezi OA, tj. promjene u SH kosti koje dovode do njezine rigidnosti pogoduju razvoju ragada i fibrilacije hrskavice. Promjene u SH kosti nastaju vrlo rano u razvoju OA, prije nego vidljive promjene u hrskavici. Istraživanja pokazuju da su edem u SH kosti (BME), detektibilan MR-om, površina SH kosti mjerena MR-om, osteofiti, promjene u arhitekturi trabekularne kosti mjerene MR-om ili kvantitativnom kompjutoriziranim tomografijom (qCT) u obliku porasta gustoće SH kosti (porast broja trabekula i debljine trabekula te smanjenje prostora između trabekula) i s time povezan porast mineralne gustoće (BMD) SH kosti mjerene denzitometrijom kosti (DXA) ili qCT neovisni čimbenici rizika daljnje progresije strukturalnih promjena u OA koljena i potrebe ugradnje potpune endoproteze (TEP) (10). Navedene promjene u SH kosti važne su u patogenezi i progresiji OA. Zaravnjenje ili depresija zglobovnih tijela, tj. površine SH kosti (engl. *bone attrition*), također je povezana s napredovanjem strukturalnih promjena u AO, no ne neovisno, a može nastupiti u blažem OA, tj. u ranijoj fazi bolesti prije veće promjene u debljini hrskavice (11). Nije dokazana povezanost između subhondralnih cista i daljnje progresije OA. Zaravnjenje zglobovnih tijela i subhondralne ciste čine samo epifenomen patološkog procesa u SH kosti, a ne primarni uzrok važan u patogenezi OA. BME histološki je ubrzana pregradnja kosti, odnosno SH kost je u području BME sklerotična (povećane gustoće trabekula), no istodobno i

Laktašić-Žerjavić N. Osteoartritis: mehanički poremećaj ili upalna bolest?

smanjeno mineralizirana, tj. smanjenje čvrstoće (12). Pregradnja u SH kosti kod OA povećana je i do 20 puta uz znatnu anaboličku aktivnost. Količinu stvorenog osteoidea ne prati primjerena mineralizacija što može promijeniti biomehanička svojstva kosti. Mikrofrakture u trabekularnoj kosti mogu dovesti do zaravnjenja ili depresije zglobovnih tijela. Osteofiti čine hipertrofiju SH kosti tipičnu za OA, odnosno novoformiranu ektopičnu hrskavicu i kost, a nastaju kao posljedica enhondralne osifikacije pri čemu se inicijalno hrskavično tkivo mijenja u koštano. Čini se da poticaj na stvaranje osteofita daju sinovijalni makrofazi (13). Oni su pokušaj reparacije i stabilizacije zgloba, no uzrokuju ograničenje pokretljivosti i bol. Radi ograničenja pokretljivosti i boli koja uzrokuje poštedu i refleksnu inhibiciju aktivnosti okolnih mišića razvija se hipotrofija okolnih mišića koji su dinamički stabilizatori zgloba. Radi promjene oblika zglobovnih tijela, sužavanja zglobnog prostora te izljeva u zglob posredovanog sinovitisom zglobovna čahura i ligamenti kao dinamički stabilizatori zgloba mogu postati insuficijentni. Oba procesa uzrokujući mikro ili makronestabilnost zgloba dodatno biomehanički nepovoljno djeluju i uzrokuju progresiju OA.

### Osnovna biokemijska jedinica kost – hrskavica i međusobna komunikacija hondrocita i osteoblasta subhondralne kosti

Danas znamo da hrskavica i SH kost komuniciraju međusobno kontrolirajući funkciju osnovne biokemijske jedinice kost – hrskavica (engl. *the cartilage-bone biochemical unit*). Ta biokemijska molekularna komunikacija važna je u kontroli funkcije hondrocita i osteoblasta u fiziološkim uvjetima, ali i u patogenezi OA (4,14). Hondrociti su jedina stanica u zdravoj hrskavici, male metaboličke aktivnosti, mogu preživjeti u uvjetima hipoksije te su sposobni reagirati na biomehaničke promjene matriksa. Hondrociti imaju funkciju mehanosenzora u zglobu. U *in vitro* studijama uočeno je da dinamičko mehaničko opterećenje hrskavice potiče sintezu proteoglikana dok statičko mehaničko opterećenje koči sintezu proteoglikana, potiče sintezu proupatnih citokina i degradacijskih enzima i dovodi do oštećenja kolagene mreže (15-17). U zdravom zglobu kalcificirani, najdublji sloj hrskavice, svojevrsna je barijera u komunikaciji između hondrocita i koštanih stanica. U OA komunikacija između hondrocita i stanica u SH kosti ostvaruje se preko mikropukotina u subhondralnoj kosti koje povećavaju permeabilnost unutar osnovne hrskavično-koštane jedinice te preko sinovijalne tekućine. U OA granica između hrskavice i SH kosti pomiciće se prema gore uz stanjenje zglobove hrskavice (4). Hondrociti u OA (posebno oni u kolumnama) stvaraju degradacijske enzime (matriksmetaloproteinaze – MMP, ekstracelularne proteinaze iz obitelji ADAMTS agrekanaza – engl. *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs ADAMTS*), citokine (IL-1, tip 1 receptor za IL-1, IL-6, TNF-α receptor), prostaglandin E2 (PG E2), faktore rasta (faktor angiogeneze; vaskularni endotelijalni faktor rasta – VEGF), faktor aktivacije osteoklasta (receptor aktivator nuklearnog faktora kapa beta ligand – RANK-L) i osteopotegerin (OPG) prirodni inhibitor RANK-L-a (18). Stvaranje kataboličkih enzima dovodi do promjene strukture i gubitka ekstracelularnog matriksa hrskavice te do hipertrofije hondrocita. IL-1 i TNF-α povećavaju aktivnost COX-2 enzima i time potiču sintezu PGE2. Potiču

i stvaranje IL-8 koji je kemokin i djeluje kemoatski na polimorfonuklearne leukocite. PGE2 u OA inhibira sintezu proteoglikana i potiče degradaciju kolagena preko indukcije aktivnosti MMP-13 enzima (tzv. kolageneze 3, glavnog enzima koji dovodi do degradacije hrskavice i usmjeren je prema kolagenu tipa II i prema PG hrskavice), (19). IL-1β i TNF-α mogu potaknuti produkciju drugih proupatnih citokina kao što je IL-17. Lučenje faktora angiogeneze povećava vaskularnost dubokog sloja hrskavice olakšavajući molekularni transport difuzijom između hrskavice i SH kosti. Stvaranje faktora aktivacije osteoklasta dovodi do remodeliranja SH kosti. Osteoblasti SH kosti u OA također stvaraju IL-6, MMP-e i faktore angiogeneze (20). Na molekularnoj razini u OA hondrociti i subhondralni osteoblasti komuniciraju preko MAPK signalizacije (engl. *mitogen-activated protein kinase – MAPK*), (18). RANK-RANKL-OPG signalizacija smatra se esencijalnom u osteoklastogenesi. RANK-L, vežući se na receptor RANK na preosteoklastima, dovodi do stimulacije diferencijacije i aktivnosti osteoklasta. OPG je lažni receptor za RANK-L te time koči osteoklastogenzu. Strukturne promjene hrskavice induciraju promjene u SH kosti, a komunikacija se ostvaruje hondrocytним lučenjem RANKL-a i OPG-a. Napredovanjem OA raste ekspresija RANK-L-a oko hondrocita u srednjoj i dubokoj zoni hrskavice i u ekstracelularnom matriksu SZ te pada omjer OPG/RANK-L posebno u početnom i srednjem stadiju OA. Time se može objasniti pojačana pregradnja subhondralne kosti u OA. U završnom stadiju OA pojačava se ekspresija OPG-a. Kako je ekspresija RANK-L-a uglavnom u dubokim slojevima hrskavice, to upućuje na to da bi se ta komunikacija ponajprije ostvarivala izravno kroz pukotine u kalcificiranom sloju hrskavice, a ne preko sinovijalne tekućine (21). Osteociti su ipak glavni izvor RANK-L-a te oni pridonose ubrzanoj osteoklastogenzi u OA zbog pojačanoga i promijenjenoga mehaničkog opterećenja SH kosti u OA (22). Kanonska Wnt β-katenin signalizacija (engl. *The wingless type – Wnt signaling pathway*) izražena je u osteocitima i esencijalna je u diferencijaciji i proliferaciji osteoblasta te sintezi koštanog matriksa predstavljajući anaboličku koštanu signalizaciju (23). Osteociti su mehanoreceptori koji na mehaničko opterećenje smanjuju stvaranje inhibitora Wnt β-katenin signalizacije (sklerostina) čime se inducira diferencijacija i proliferacija osteoblasta te sinteza koštanog matriksa (24). Kanonska Wnt signalizacija važna je i za preživljavanje hondrocita (sprečava njihovu apoptozu, odnosno djeluje kao signal preživljavanja hondrocita) te za sprečavanje njihove hipertrofije, a inhibicija ove signalizacije na animalnom modelu uzrokuje destrukciju hrskavice (25-27). S obzirom na važnost Wnt signalnog puta u životu osteocita i hondrocita, vjeruje se da postoji komunikacija na ovoj razini između stanica subhondralne kosti i hrskavice.

### Sinovitis i proupatni citokini u ostoartritisu

Upala je glavni čimbenik povezan s progresijom gubitka hrskavice u OA te pojmom simptoma bolesti kao što su bol, oteklična i zakočenost zgloba (28). Sinovitis uz mononuklearnu infiltraciju sinovijalne membrane (makofazi, T limfociti) i stvaranjem proupatnih citokina od sinoviocita kao što su IL-1β, TNF-α, IL-6 i kemokina (IL-8) uobičajen je u ranoj i kasnoj fazi bolesti uz u određenoj mjeri prisutnu angiogenezu i zadebljanje sinovije (28). Zašto dolazi do

Laktašić-Žerjavić N. Osteoarthritis: mehanički poremećaj ili upalna bolest?

razvoja sinovitisa u OA tema je o kojoj nema konsenzusa. Najčešće prihvaćena pretpostavka jest da fragmenti degenerativno promijenjene hrskavice (engl. *synovial debris*), koji dospijevaju u sinovijalnu tekućinu, dolaze u kontakt sa sinoviocitimima koji onda reagiraju kao na strano tijelo te stvaraju proupatne citokine. Ti medijatori upale potiču sinovijalnu angiogenezu preko VEGF-a, daljnje stvaranje proupatnih citokina i degradacijskih enzima (MMP-a) od sinoviocita te aktiviraju hondrocite u površnom sloju hrskavice na stvaranje degradacijskih enzima (MMP-a), ali i proupatnih citkina (IL-1) i čimbenika angiogeneze (VEGF-a) čime se zatvara začarani krug upale i degradacije hrskavice (29). Radovi na animalnim modelima upozoravaju na to da sinovijalni makrofazi imaju važnu ulogu u stvaranju MMP-a, kao i u nastanku osteofita preko lučenja čimbenika angiogeneze (13). Angiogeneza u području osteohondralnog spoja potiče enhondralnu osifikaciju i stvaranje osteofita. Utvrđena je i izravna povezanost između mehaničkog opterećenja i upale. Bilo koji abnormalni mehanički stres na zglobovima (rastezanje, kompresija, smik, hidrostatski tlak) može dovesti do aktivacije signalizacije u stanicama zglobova (u prvom redu u hondroцитima i koštanim stanicama u SH kosti) koje djeluju kao mehanoreceptori (promjenom aktivnosti ionskih kanala, preko integrina). Ti signali mogu dovesti u konačnici do pretjerane ekspresije solubilnih medijatora upale (prostaglandina, kemokina, citokina), (30-33). Suprotno tomu cikličko opterećenje koje ne uzrokuje oštećenje zglobova, a dosta je jačine, može inhibirati stvaranje IL-1 i njime inducirati degradaciju hrskavičnog matriksa (34). Novije teorije postavljaju sinovitis kao primarni okidač OA, no tu je još puno nepoznanica. Proteini iz sinovijalne tekućine mogu preko aktivacije TLR-a (engl. *Toll-like receptors – TLRs*) osnovnih signalnih receptora urođene, nespecifične imunosti dovesti do poticanja kataboličke aktivnosti hondrocyta te aktivnosti makrofaga i upalne aktivnosti sinoviocita. Taj proces aktivacije TLR-a nastaje rano u razvoju OA (35). Također čini se da je aktivnost komplementa u zglobu povišena pri OA (36). Osim navedenih citokina kod OA u sinoviji utvrđena je povećana ekspresija važnoga

proupatnog citokina IL-17, i to uglavnom u mastocitima (37). U sinovijalnoj tekućini kod OA može se detektirati i IL-6, no u znatno manjoj koncentraciji nego kod reumatoidnog artritisa (38). Bolesnici s OA mogu imati kliničke simptome i znakove kroničnog sinovitisa ili češće epizode akutnog sinovitisa. U OA najčešće je prisutna supklinička kronična upala. Sustavna, kronična upala niskog stupnja povezana je s razvojem OA, tzv. metabolički uzrokovana upala, a ona je prisutna u pretilih osoba. Pretilost uzrokuje OA na nosećim zglobovima neposredno dovodeći do nepovoljnoga biomehaničkog opterećenja zglobova, dok na nenosivim zglobovima uzrokuje OA posredno sustavnom upalom i djelovanjem adipokina (leptin, rezistin, adiponektin). Time se može objasniti dvostruko veći rizik od OA šaka u pretilih osoba. Da je kronična sustavna upala niskog stupnja važna i za nosive zglobove, upozorava na to i činjenica da gubitak od oko 5 kg na tjelesnoj težini može nakon deset godina umanjiti rizik od OA koljena za čak 50 % (39). U pretilih osoba koncentracija serumskih adipokina je povezana s težinom OA. Leptin potiče ekspresiju inducibilne COX-2, PG E2, IL-6 i IL-8 u hrskavici, a adiponektin je izravno involvirana u metabolizam hrskavice pa je u pretilih poremećen balans između MMP-a i njihovih tkivnih inhibitora (TIMP) (40-43).

### Zaključak

OA je bolest cijelog zglobova kao organa i primarno je mehanički uzrokovana poremećaj u kojem važnu ulogu ima komunikacija između hondrocyta zglobne hrskavice i osteocita u SH kosti pri čemu obje vrste stanica djeluju kao mehanosenzori. U toj komunikaciji važnu ulogu imaju osnovni signalni putovi aktivacije osteoklasta i osteoblasta te proupatni citokini dovodeći do remodeliranja SH kosti, stvaranja degradacijskih enzima hrskavice uzrokujući sinovitis. Sinovitis je nedvojbeno važan u napredovanju OA, posebno u degradaciji hrskavice, no još se istražuje njegova moguća uloga kao primarnog poremećaja u OA. Novija istraživanja upućuju na to da upala, posebice kronična sustavna upala niske aktivnosti, može biti inicijalni okidač patofiziološkog procesa u OA.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

### Literatura

1. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA i sur. Osteoarthritis: new insights. Ann Intern Med. 2000;133:635-46.
2. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implications for the selection of new therapeutic targets. Arthritis Rheum. 2001; 44:1237-47.
3. Ethgen O, Reginster JY. Degenerative musculoskeletal disease. Ann Rheum Dis. 2004;63:1-3.
4. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2013;14:19805-30.
5. Lotz M, Carames B. Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011;7:579-87.
6. Alsalamah S, Amin R, Gemba T, Lotz M. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. Arthritis Rheum. 2004;50:1522-32.
7. Bae WC, Temple MM, Arniel D, Coutts RD, Niederauer GG, Sah RL. Indentation testing of human cartilage: sensitivity to articular surface degeneration. Arthritis Rheum. 2003;48:3382-94.
8. Temple MM, Bae WC, Chen MQ i sur. Age- and site-associated biomechanical weakening of human articular cartilage of the femoral condyle. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15:1042-52.
9. Bowes MA, Vincen GR, Wolstenholme CB, Conaghan PG. A novel method for bone area measurement provides new insights into osteoarthritis and its progression. Ann Rheum Dis. 2015;74:519-25.
10. Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, Kingsbury SR, Bowes MA, Conaghan PG. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2015;17:228.
11. Reichenbach S, Guermazi A, Niu J i sur. Prevalence of bone attrition on knee radiographs and MRI in a community-based cohort. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:1005-10.

Laktašić-Žerjavić N. Osteoarthritis: mehanički poremećaj ili upalna bolest?

12. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G i sur. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R11.
13. Blom AB, van Lent PL, Holthuysen AE i sur. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:627-35.
14. Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatol.* 2011;7:43-49.
15. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA, Banes AJ, Guilak F. The effects of static and intermittent compression on nitric oxide production in articular cartilage explants. *J Orthop Res.* 2001;19:729-37.
16. Guilak F, Fermor B, Keefe FJ i sur. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;423:17-26.
17. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:665-73.
18. Parasadam I, Crawford R, Xiaoa Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes -- possible pathogenic role in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2012;39:621-34.
19. Attur M, Al-Mussawir HE, Patel J i sur. Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol.* 2008; 181:5082-8
20. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:230-7.
21. Upton AR, Holding CA, Dharmapatni AA, Haynes DR. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage. *Rheumatol Int.* 2012; 32:535-40.
22. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423: 337-42.
23. Corr M. Wnt signaling in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:759-62.
24. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19:179-92.
25. Boneveld LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone.* 2008;42:606-15.
26. Zhu M, Tang D, Wu Q i sur. Activation of  $\beta$ -catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult  $\beta$ -catenin conditional activation mice. *J Bone Miner Res.* 2009;24:12-21.
27. Zhu M, Chen M, Zuscik M i sur. Inhibition of  $\beta$ -catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction. *Arthritis Rheum.* 2008;58: 2053-64.
28. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6:625-35.
29. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:16-21.
30. Stevens AL, Wishnok JS, White FM, Grodzinsky AJ, Tannenbaum SR. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol Cell Proteomics.* 2009;8:1475-89.
31. Chauffier K, Laiguillon M-C, Bougault C i sur. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: possible influence on osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2012; 79:604-9.
32. Gosset M, Berenbaum F, Levy A i sur. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R135.
33. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O i sur. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1193-203.
34. Torzilli PA, Bhargava M, Park S, Chen CT. Mechanical load inhibits IL-1 induced matrix degradation in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18:97-105.
35. Nair A, Kanda V, Bush-Joseph C i sur. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2268-77.
36. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM. i sur. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med.* 2011;17:1674-9.
37. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR i sur. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R150.
38. Pozgan U, Caglic D, Rozman B, Nagase H, Turk V. Expression and activity profiling of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Chem.* 2010; 391:571-9.
39. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1992;116:535-9.
40. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A i sur. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:761-5.
41. Filková M, Lisková M, Hulejová H i sur. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:295-6.
42. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM i sur. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:846-53.
43. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23:22-30.
44. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. *Ann Intern Med* 2000;133:635-46.
45. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implications for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:1237-47.
46. Ethgen O, Reginster JY. Degenerative musculoskeletal disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1-3.
47. Sharma AR, Supriya Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2013;14:19805-30.
48. Lotz M, Carames B. Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:579-87.
49. Alsalamah S, Amin R, Gemba T, Lotz M. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1522-32.
50. Bae WC, Temple MM, Arniel D, Coutts RD, Niederauer GG, Sah RL. Indentation testing of human cartilage: sensitivity to articular surface degeneration. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3382-94.
51. Temple MM, Bae WC, Chen MQ, Lotz M, Amiel D, Coutts RD, Sah RL. Age- and site-associated biomechanical weakening of human articular cartilage of the femoral condyle. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:1042-52.
52. Bowes MA, Vincen GR, Wolstenholme CB, Conaghan PG. A novel method for bone area measurement provides new insights into osteoarthritis and its progression. *Ann Rheum Dis* 2015;74:519-25.

Laktašić-Žerjavić N. Osteoartritis: mehanički poremećaj ili upalna bolest?

53. Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, Kingsbury SR, Bowes MA, Conaghan PG. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:228.
54. Reichenbach S, Guermazi A, Niu J, Neogi T, Hunter DJ, Roemer FW, et al. Prevalence of bone attrition on knee radiographs and MRI in a community-based cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:1005-10.
55. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, David AD, Mason ZD, Einhorn TA, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R11.
56. Blom AB, van Lent PL, Holthuysen AE, van der Kraan PM, Roth J van Rooijen N, et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:627-35.
57. Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatol* 2011;7:43-49.
58. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2013;14:19805-30.
59. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA, Banes AJ, Guilak F. The effects of static and intermittent compression on nitric oxide production in articular cartilage explants. *J Orthop Res* 2001;19:729-37.
60. Guilak F, Fermor B, Keefe FJ, Kraus VB, Olson SA, Pisetsky DS, et al. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. *Clin Orthop Relat Res* 2004;423:17-26.
61. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:665-73.
62. Parasadam I, Crawford R, Xia Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes -- possible pathogenic role in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2012;39:621-34.
63. Attur M, Al-Mussawir HE, Patel J, Kitay A, Dave M, Palmer G, et al. Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol* 2008; 181:5082-8.
64. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:230-7.
65. Upton AR, Holding CA, Dharmapatni AA, Haynes DR. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage. *Rheumatol Int* 2012; 32:535-40.
66. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423, 337-42.
67. Corr M. Wnt signaling in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2014;33:759-62.
68. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. *Nat Med* 2013;19:179-92.
69. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008;42:606-15.
70. Zhu M, Tang D, Wu Q, Hao S, Chen M, Xie C, et al. Activation of  $\beta$ -catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult  $\beta$ -catenin conditional activation mice. *J Bone Miner Res* 2009;24:12-21.
71. Zhu M, Chen M, Zuscik M, Wu Q, Wang YJ, Rosier RN, et al. Inhibition of  $\beta$ -catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2008;58: 2053-64.
72. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:625-35.
73. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:16-21.
74. Stevens AL, Wishnok JS, White FM, Grodzinsky AJ, Tannenbaum SR. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol Cell Proteomics* 2009;8:1475-89.
75. Chauffier K, Laiguillon M-C, Bougault C, Gosset M, Priam S, Salvat C, et al. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: possible influence on osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2012; 79:604-9.
76. Gosset M, Berenbaum F, Levy A, Pigenet A, Thirion S, Saffar J-L, et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R135.
77. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour J-P, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum* 2012;64:1193-203.
78. Torzilli PA, Bhargava M, Park S, Chen CT. Mechanical load inhibits IL-1 induced matrix degradation in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18:97-105.
79. Nair A, Kanda V, Bush-Joseph C, Verma N, Chubinskaya S, Mikecz K, et al. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis Rheum* 2012;64:2268-77.
80. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med* 2011;17:1674-9.
81. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR, Knol EF, Huizinga TWJ, Toes REM, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R150.
82. Pozgan U, Caglic D, Rozman B, Nagase H, Turk V. Expression and activity profiling of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Chem* 2010; 391:571-9.
83. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-9.
84. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:761-5.
85. Filková M, Li\_sková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterová J, Pavlovsková A, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:295-6.
86. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:846-53.
87. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23:22-30.

# ULOGA BIOMARKERA U OSTEOARTRITISU

## THE ROLE OF BIOMARKERS IN OSTEOARTHRITIS

Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split

Adresa za dopisivanje:

**doc. dr. sc. Mislav Radić**

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

e-mail: mislavradic@gmail.com

Zaprmljeno: 16. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

### Sažetak

Tijekom sljedećih nekoliko desetljeća postat ćeemo svjedoći starenja populacije i porasta učestalosti mišićnokoštanih bolesti koje će utjecati na troškove društva. Većinu tih bolesti, među kojima je i osteoarthritis, dijagnosticiramo radiološki, ali tada su već nastale uznapredovale promjene koje je teže liječiti. Uobičajene pretrage ne pružaju dovoljno informacija o izvoru boli i obično ne koreliraju s bolesnikovim simptomima ili funkcionalnim mogućnostima. Personalizirana medicina rastuće je polje medicine koje uključuje planiranje liječenja prema bolesnikovom genomu. Važnost

razvoja bioloških markera (biomarkera) jest evidentna. Za osteoarthritis biomarkeri mogu omogućiti ranu neinvazivnu procjenu mjesta i težine oštećenja tkiva i postojanje upale. S pomoću biomarkera lakše će se oblikovati terapijski ciljevi i planirati liječenje prema supkategorizaciji bolesnika, stupnju bolesti i njegovim individualnim potrebama. Članak je pregled kroz trenutačno stanje u razvoju i mogućoj upotrebi biomarkera u bolesnika s osteoartritisom.

**Ključne riječi:** osteoarthritis, biomarkeri, dijagnoza, prognoza

### Abstract

In the next few decades we will witness an aging population with an increase in degenerative musculoskeletal conditions affecting the costs to society. The majority of conditions such as osteoarthritis are primarily diagnosed radiographically, by which time the disease process has often advanced and is difficult to treat. The commonly available studies provide inadequate information as to the exact pain generator, and findings often do not correlate with the patients' symptoms or functional capacity. Personalized medicine is an emerging field that involves formulating treatments based on a patient's own biology. The

importance of developing biological markers (biomarkers) is evident. In osteoarthritis, biomarkers could provide an early non-invasive method of assessing the location and severity of tissue damage and the presence of inflammation. With the help of biomarkers treatment targets could be identified and treatments created according to specific subgroups, stages, and individual needs of each patient. The present article is a review of the development of biomarker candidates in osteoarthritis.

**Keywords:** osteoarthritis, biomarkers, diagnosis, prognosis

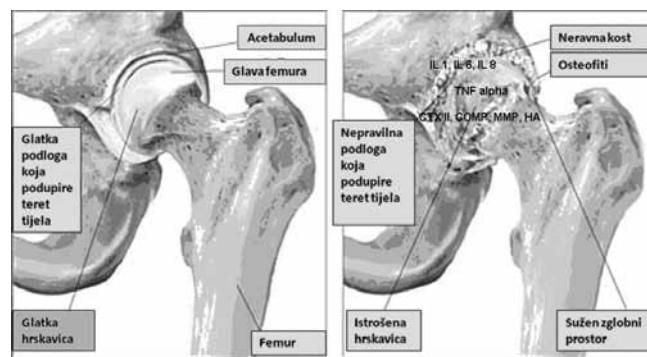
### Uvod

Osteoarthritis (OA) kronična je bolest čitavog zglobova karakterizirana razaranjem i gubitkom zglobne hrskavice uz druge promjene zglobnih struktura, poput hipertrfije kosti (stvaranje osteofita) (1). Osnovno obilježje kliničke slike OA jest progresivna bolnost koju kretanje pogoršava ili izaziva, zatim ukočenost koja se povlači za manje od trideset minuta nakon aktivnosti te otekline zahvaćenih zglobova. Dijagnoza se potvrđuje prije svega radiološki. Sve je više podataka da je OA upalna reumatska bolest, uz prisutnost brojnih proupatnih medijatora u osteoartritičnom zglobu kao što su interleukini (IL) i čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Infiltracija limfocita B u sinovijalnu ovojnici i aktivacija limfocita T potvrđene su u osteoartritisu (2, 3). Povišene razine upalnih citokina potvrđene su i u ranom i u uznapredovalom osteoartritisu, koji se proizvode u sinovijalnoj ovojnici iz aktiviranih hondrocita i osteoblasta

(4, 5). IL 1 i TNF- $\alpha$  povećavaju razine kataboličkih enzima, prostaglandina i dušikova oksida u osteoartritisu zglobova (6); nedavno objavljeno kliničko istraživanje upućuje na važnost aktiviranja sinovijalnih makrofaga u osteoartritisu (7). Upala u osteoartritičnom zglobu je barem djelomično posljedica cikličke interakcije između oštećenja hrskavice i upalnih promjena sinovijalne ovojnice. Razgradne produkte hrskavice fagocitiraju stanice sinovije, što ima za posljedicu upalu sinovije, koja zatim proizvodi niz proupatnih medijatora. Navedene promjene uzrokuju daljnje oslobođanje proteolitičkih enzima koji dovode do propadanja hrskavice (5). Dijagnoza OA trenutačno se postavlja na temelju kliničke slike uz tipične radiološke promjene. Međutim, s ovim dijagnostičkim postupnikom nemoguće je utvrditi rane metaboličke promjene koje se događaju prije vidljivih strukturalnih promjena vezivnog tkiva. Slijedom navedenog

nameće se potreba za utvrđivanjem molekularnih biomarkera OA. Otkriće proteinskih biomarkera koji odražavaju stanje organizma je od vitalne važnosti za praćenje bolesti. Serum, mokraća i sinovijalna tekućina idealan su izvor biomarkera koji omogućuju brz pristup dijagnozi, prognozi i predviđanju tijeka bolesti. Prema tome, proučavanje ljudskog proteoma povećalo se u posljednjih desetak godina, o čemu su objavljene mnoge studije. U ovom je članku iznesen pregled proteinskih biomarkera koji su se u dosadašnjim kliničkim studijama pokazali kao potencijalni biomarkeri za osteoartritis. Na PubMedu su pretraženi članci za ispitivanu temu koji su objavljeni u posljednjih deset godina. Ključne riječi koje su upotrijebljene u pretraživanju bile su: osteoartritis, biomarkeri, dijagnoza i prognoza. Analizirani su originalni članci, kao i mali broj preglednih članaka, uključujući prednosti i nedostatke kliničkih studija, te su prikazane spoznaje o biomarkerima koji su se pokazali potencijalno korisnima. Jedan od najvećih izazova bio je taj što su biomarkeri često povezani s više bolesti i nisu specifični za određenu bolest.

Najobjektivnija i trenutačno najdostupnija metoda objektivne procjene OA su slikovne metode kao, primjerice, klasičan radiogram ili magnetska rezonanca (8). Nažalost, većina slikovnih pretraga koje su dostupne kliničarima imaju nedovoljnu osjetljivost u procjeni rane faze bolesti, ne daju jasnu informaciju o mjestu koje je izvor boli i često loše koreliraju s težinom kliničke slike i funkcionalnim statusom samog bolesnika (9). Specijalizirane metode kao artroskopska ili selektivne blokade živaca omogućuju puno preciznije informacije o aktivnosti bolesti. Međutim, riječ je o skupim, invazivnim metodama čija je primjena na velikom broju bolesnika nepraktična. Ova jasna ograničenja ubočajenih pretraga upozorila su na potrebu razvoja novih tehnika koje bi uzele u obzir kvantitativne i dinamične varijacije u OA. Određivanje biomarkera za pojedinog bolesnika koncept je personalizirane medicine koji se sve više upotrebljava u liječenju zločudnih i srčanožilnih bolesti. Izolacija biomarkera iz krvi, urina ili sinovijalne tekućine koji bi pomogli u dijagnostici i liječenju OA rastuće je područje medicine. Biološki je pokazatelj (biomarker) obilježje koje je, objektivno mjereno, pokazatelj normalnoga biološkog ili patološkog procesa i farmakološkog odgovora na terapijsku intervenciju (10). Biomarkeri koji bi se mogli koristiti u OA ubrajaju se u više različitih kategorija, od onih koji uzrokuju oštećenje tkiva, koji su rezultat oštećenja tkiva, preko kombinacije tih dviju kategorija do onih koji su povezani s boli. Idealni kandidati za biomarkere u OA su oni čija je vrijednost dokazana, reproducibilni su za sve bolesnike i imaju prediktivnu vrijednost. Nužno je potpuno istražiti mehanizme kako je njihova prisutnost ili povišena koncentracija povezana s degenerativnim/upalnim procesom u tkivima ili zglobovima. Bilo bi dobro da biomarker može dati uvid u mogući mehanizam nastanka bolesti za potrebe razvoja ciljane terapije. Biomarkeri bi trebali biti i pokazatelji određenih simptoma kao što su bol ili ukočenost. U konačnici, ti su simptomi ključni za slabiji funkcionalni status bolesnika i kvalitetu njegova života, pa bi biomarkeri mogli imati i prognostički potencijal. Iako područje istraživanja biomarkera neprekidno napreduje, trenutačno ne postoji određeni biomarker koji je validiran za svakidašnju kliničku primjenu u OA. Razvoj panela biomarkera koji predstavlja različita tkiva u različitim fazama degenerativnog/upalnog procesa je od velike važnosti. Identifikacija biomarkera iz sinovijalne tekućine je specifičnija



Slika 1. Usporedni prikaz normalnog kuka i osteoartrita kuka uz moguće dijagnostičke biomarkere u osteoartritu.

Figure 1 Comparison of the normal hip and hip osteoarthritis with possible diagnostic biomarkers of osteoarthritis.

za koštanomšiće bolesti kao što je OA, ali tehnički i metodološki je složenija. Slijedom navedenog biomarkeri iz seruma i mokraće puno su zanimljiviji za svakidašnju kliničku praksu. Međutim, nužno je naglasiti da na biomarkere iz seruma i mokraće mogu utjecati bolesnikove sustavne bolesti ili dugi čimbenici, što u konačnici znatno umanjuje specifičnost. Daljnji problem, odnosno izazov, pronalaženje je specifičnog biomarkera za pojedini zglob u OA, u bolesti koja zahvaća više zglobova. Dijagnostički biomarkeri trebaju potvrditi postojanje bolesti. Postavljanje dijagnoze OA prije nego što postane radiološki vidljiva je od višestruke koristi za bolesnike. U trenutku radiološke potvrde OA nastala oštećenja su već uznapredovala, što u konačnici umanjuje terapijske mogućnosti. Idealni dijagnostički biomarker treba dati uvid u stadij bolesti za pojedinog bolesnika. Takav biomarker omogućuje stratifikaciju bolesnika u podgrupe, ovisno o stadiju bolesti, te odabir najučinkovitijeg načina liječenja (Slika 1).

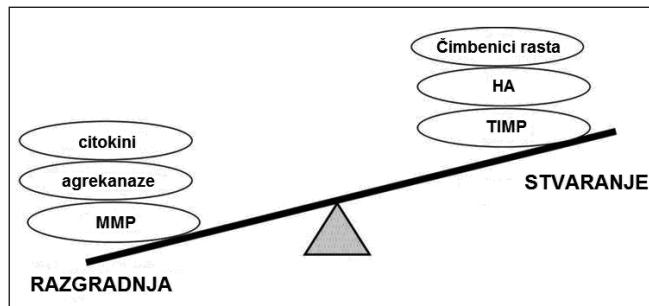
### Biomarkeri povezani s tkivima

Biomarkeri povezani s određenim tkivima imaju takav dijagnostički potencijal. Takvi se biomarkeri oslobađaju nakon oštećenja tkiva. Hrskavično tkivo, na primjer, ima različite tipove kolagena, proteoglikana (keratin sulfat, hialuron, hondroitin sulfat) i integralnih proteina COMP (eng. *cartilage oligomer matrix protein*). Dijelovi navedenih spojeva oslobađaju se tijekom degenerativnih/upalnih procesa i mogu se određivati u tjelesnim tekućinama kao što su serum i mokraća. Kolagen tipa II primarno je prisutan u zglobojnoj hrskavici i potencijalni je biomarker za procjenu oštećenja tkiva. U prosječnoj studiji na 67 bolesnika s OA koljena mjerene su koncentracije deset biomarkera koji se povezuju s bolestima hrskavice i sinovije te su uspoređivane njihove vrijednosti s njihovim vrijednostima u kontrolnoj skupini zdravih bez simptoma OA (11). Produkt raspadanja kolagena tipa II uCTX-II (eng. *urinary C-terminal telopeptide II*) s anaboličkim peptidom kolagena tipa III PIIIINP (eng. serum N-propeptide III) i indeksom izmjene sinovijalnih stanica uGly-Gal-PYD (eng. *urinary Glucosyl-Galactosyl Pyridinoline*) povišeni su u OA bolesnika. U sličnoj je studiji analiziran na temelju radioloških metoda (klasični radiogram i magnetska rezonanca) veći broj biomarkera i njihova povezanost s OA (12). Raspadni produkti kolagena tipa II, neoepitop kolagena tipa II razgrađen kolagenazom (C2C) i uCTX-II povezani su s preradiografskim promjenama u OA (potvrđeno magnetskom rezonancijom), ali ne i s radiografskim (promjene na klasičnom radiogramu).

Ovo je istraživanje potvrdilo mogućnost da se s pomoću omjera određenih biomarkera koji su povezani s degenerativnim/upalnim procesom mogu odrediti stupnjevi OA. Oligomerični protein hrskavice (COMP) strukturni je glikoprotein koji povezuje i stabilizira niti kolagena tipa II. Povišene vrijednosti ovog biomarkera povezane su s OA. Metaanaliza je pokazala da su u bolesnika s radiografskim znakovima OA serumske koncentracije COMP znatno povišene u odnosu na kontrolnu skupinu (13). Nadalje, povišene vrijednosti COMP-a bile su povezane s težim radiografskim promjenama u odnosu na kontrolnu skupinu. Slična je studija potvrdila da je u bolesnika sa simptomima OA kuka ili koljena (bol i ukočenost), ali bez radiografskih promjena, znatno povišen serumski COMP (14). Povišene vrijednosti COMP-a su povezane sa stupnjem simptoma kuka (bol i ukočenost) i kliničkom slikom (izljev, krepitacije, bolna osjetljivost mekog tkiva), što nije bio slučaj s radiografskim nalazom. Molekule proteoglikana imaju integralnu ulogu u izvanstaničnom matriksu hrskavice i pridonose njezinoj kompresibilnosti. Agrekana je tip molekule proteoglikana visoke mase koji ima valjkasti oblik s pričvršćenim hondroitin sulfatnim i keratin sulfatnim lancima. Tijekom degenerativnog/upalnog procesa koji zahvaća hrskavicu oslobađaju se proteoglikani i njihove sastavnice u zglob. Razina agrekana je moguće povezana s protutijelima na epitop 846 koji se nalazi na površini hondroitin sulfatnih lanaca. Vrijednosti epitopa 846 u sinovijalnoj tekućini povišeni su u bolesnika s destrukcijom hrskavice u ranom stadiju OA koljena (Rizikalla et al., 1992). Studije su pokazale da serumski KS može biti biomarker destrukcije hrskavice u ranom stadiju OA koljena, i to prije pojave tipičnih promjena vidljivih klasičnim radiogramom (15, 16). Metaboliti sinovijalnog tkiva su također intenzivno istraživani. Hialuronsku kiselinsku proizvodi sinovija (kao i hrskavica) i važna je oblažuća komponenta hrskavice za koju se vežu monomeri agrekana. OA bolesnici imaju povišenu razinu serumske HA (17). Molekula uGly-Gal-PYD jest molekula koja je pokazatelj sinovijalne razgradnje. Izlučivanje ove molekule mokraćom je povišeno u OA bolesnika (11). Ovo istraživanje je pokazalo da je Glu-Gal PYD u mokraći (indeks izmjene sinovijalnih stanica) znatan pretkazatelj боли i funkcionalne sposobnosti procijenjene WOMAC skalom (eng. *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*). Unutar mišićnokoštanog tkiva postoji ravnoteža između anaboličkih i kataboličkih procesa (Slika 2). Hrskavično tkivo se razgrađuje s pomoću proteolitičkih enzima kao što su metaloproteinaze matriksa (MMP) i agrekane ADAMTS (eng. *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs*). MMP su regulirane s pomoću TIMP-ova (eng. *tissue inhibitor of metalloproteinase*), posebno TIMP-1 i TIMP-2. Razina i aktivnost MMP-a u OA je znatno povišena uz snažene TIMP-ove. To sugerira da postoji neravnoteža koncentracije proteaza i inhibitora u korist razgradnje koja potencira oštećenje tkiva.

### Biomarkeri povezani s upalom

Poznato je da je upala glavni pokretač zglobnih i sustavnih promjena u OA. Posrednici upale, prostaglandini i cikotini potenciraju oštećenje mišićnokoštanih tkiva i hrskavice te pojačavaju remodeliranje tkiva mobilizirajući imunosne stanice u bolesnom zglobu ili tkivu. Postoji niz putova/kaskada koji se aktiviraju u OA kao što su dušikov oksid (NO), TNF $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Razine ovih upalnih posrednika su povišene u ranoj fazi OA. Sinteza IL-1 $\beta$  povezana je s



Slika 2. Ravnoteža između sinteze i razgradnje u osteoartritičnom zglobu.  
Figure 2 Balance between synthesis and degradation in osteoarthritic joints.

bolnošću koljena i suženjem zglobne pukotine u žena koje su imale viši stupanj OA koljena, a niži OA šaka (18). Nedavna je studija pokazala povišene vrijednosti cirkulirajućeg TNF- $\alpha$  i IL-6 u 172 OA bolesnika praćenih na početku i nakon tri godine (19). Početne vrijednosti IL-6 i TNF- $\alpha$  povezane su s većom učestalošću suženja tibio-femoralne zglobne pukotine, a IL-6 s gubitkom tibijalne hrskavice nakon tri godine praćenja. Nedavna istraživanja nagovješćuju da sustav komplemenata ima važnu ulogu u razvoju OA i da proteini tog sustava mogu biti važni biomarkeri u ovoj bolesti. Sustav komplemenata sastoji se od proteina koji sudjeluju u uništavanju mikroorganizama i preveniraju odlaganja imunih kompleksa u zdravo tkivo. Glavni proteini (C5b, C6, C7, C8 i C9) spajaju se u membrane attack complex (MAC). Proteomska analiza je pokazala da bolesnici s OA imaju povišenu ekspresiju i aktivaciju komplementa (20). Ista grupa istraživača pokazala je s pomoću studija na *knock-out* miševima s genetskim nedostatkom C5, C6 ili regulatornog proteina CD59a da je MAC komponenta komplementa važna za razvoj OA. Ovo istraživanje na animalnom modelu pokazalo je da kulture hondrocyta ovih miševa imaju manju sintezu upalnih i matriks metaloproteinaza u odnosu na kontrolnu skupinu.

Pretilost je važan rizični čimbenik bolesti zglobova u OA, a povezana je i s upalom. Vrlo je proširena kriva pretpostavka da je zglobna hrskavica u pretilih isključivo oštećena zbog opterećenja težinom na zglove. Epidemiološke su studije pokazale da je rizik razvoja OA malih zglobova šake, koje ne opterećuju povećana tjelesna težina, dva puta veći u pretilih nego u onih s normalnim indeksom tjelesne mase (21). Potencijalno objašnjene navedene činjenice jest sljedeće: pretilost je kronično upalno stanje zbog povećane proizvodnje adipokina u bolesnika koji su morbidno pretili (22). Adipokini kao leptin, adiponektin i visfatin proučani su citokini koji sintetizira bijelo masno tkivo i eksprimirani su u osteoblastima, sinoviocitima i hondrocytima (23). Navedeni adipokini su opisani kao važan dio upalnog procesa i razgradnje matriksa. *In vitro* studije pokazale su da povećanje ekspresije MMP-a potiče oslobađanje kolagena iz hrskavice djelujući synergistički s ostalim prokataboličkim citokinima kao što je IL-1 (24). Visoke vrijednosti adiponektina i leptina su izmjerene u sinovijalnoj membrani OA bolesnika i one koreliraju s težinom same bolesti (25).

### Biomarkeri u prognozi razvoja bolesti

Razina biomarkera, koja bi govorila o aktivnosti i težini bolesti, određuje opseg patoloških promjena u pojedinom stadiju bolesti. Validacija prognostičkih biomarkera

zahtijeva njihovu povezanost s tijekom bolesti dokumentiranog radiološkim postupcima. Takav prognostički biomarker je uCTX-II. uCTX-II produkt je razgradnje hrskavice i sastavni dio kolagena tipa II te je znatno povezana s prisutnošću osteofita u većini zglobova u OA i visoko je osjetljiva u radiološkom praćenju težine bolesti (26). Povišene vrijednosti uCTX-II povezane su s progresijom OA. Velika nizozemska studija koja je uključila 1235 muškaraca i žena s OA pokazala je da bolesnici s uCTX-II vrijednostima u gornjoj kvartili imaju šest puta veći rizik radiografske progresije OA koljena i osam puta veći rizik razvoja OA kuka, neovisno o ostalim demografskim faktorima (27). U drugim studijama povišene razine uCTX-II predviđaju gubitak hrskavice mjerene magnetskom rezonancijom (28). Istovjetne su rezultate pokazale studije u kojima je određivana razina hijaluronske kiseline u serumu. Klinička studija provedena prije više godina pokazala je da serumske vrijednosti hijaluronske kiseline pozitivno koreliraju s razvojem i težinom OA koljena (29). U studiji s osam stotina ispitanika visoke vrijednosti serumskog COMP-a i HA imaju prediktivnu vrijednost za razvoj OA koljena i simptoma kao što su bol i ukočenost tijekom šest godina praćenja koliko je trajala studija (17). Važan podatak iz ovih studija je da povezanost biomarkera s gubitkom hrskavice nije linearna, već eksponencijalna i da su biomarkeri nužni u mogućoj supkategorizaciji OA bolesnika u različite skupine ovisno o stupnju progresije bolesti. Iako većina studija uzima u obzir početne vrijednosti biomarkera za procjenu ishoda, postoje mogućnost stvaranja biomarkerskog omjera između kataboličkih i anaboličkih biomarkera radi postizanja točnije procjene stanja bolesti i predviđanja daljnog napredovanja. Bay-Jensen i suradnici su proučavali preradiološki OA te su pronašli da razina kolagena tipa II sa specifičnim neoepitopom kolagena tipa II specifičnim epitopom (C2M) i C2C ima prediktivnu vrijednost za gubitak hrskavice pogotovo ako se u obzir uzme njihov omjer (30). Navedeno istraživanje potvrđuje potrebu za stvaranjem biomarkerskih panela umjesto evaluacije jednog biomarkera.

Upalni citokini i adipokini kao IL-6, adiponektin i leptin također imaju određeni potencijal u mogućem predviđanju konačnog ishoda bolesti (19, 24, 31). Glavni problem upotrebe ovih biomarkera u prognostičke svrhe je da se njihova koncentracija, odnosno razina povišuje u nizu sustavnih oboljenja, što znatno smanjuje specifičnost.

### Biomarkeri u procjeni učinka lijekova, suplemenata i rehabilitacijskog liječenja

Moguća uloga biomarkera u procjeni i određivanju načina i vrste liječenja je znatna. Naime, za razliku od klasičnih radiograma kojima treba i nekoliko godina da pokažu strukturne promjene, promjene koncentracija određenih biomarkera pokazuju dinamične promjene u mišićnokostanom tkivu unutar nekoliko mjeseci od počinjanja terapije. Nadalje, biomarkeri mogu predvidjeti dugoročnu dobrobit liječenja. Neoperativno liječenje OA ponajprije uključuje nadzor boli farmakoterapijom i fizikalnom terapijom radi poboljšanja biomehaničkih odnosa te u konačnici smanjenje boli i ukočnosti. Biomarkeri se koriste kako bi se procijenila učinkovitost terapijskih opcija. Najčešća grupa lijekova protiv boli koja se upotrebljava u liječenju OA su nesteroidni protutupalni lijekovi. Smanjujući upalu, ovi lijekovi umanjuju bol i ograničenu funkcionalnu sposobnost. Bolesnici s OA koljena koji su uzimali *nesteroidne* protuupalne lijekove u

trajanju od četiri do šest tjedana imali su znatno snižene vrijednosti uCTX-II u usporedbi s grupom koja je prima la placebo (32). Dvogodišnje kliničko istraživanje III. faze usporedjivalo je ishod liječenja OA likofelonom (5-lipooksigenaza i ciklooksigenaza (COX) inhibitor) i naproksenom (COX I i II inhibitor) mјeren promjenom koncentracije biomarkera u mokraći u korelaciji s gubitkom volumena hrskavice i simptomima bolesti (33). Pronašli su da više početne vrijednosti IL-6, C-reaktivnog proteina i COMP-a imaju prediktivnu vrijednost za veći rizik gubitka hrskavice u OA. U ovoj je studiji potvrđeno da su vrijednosti MMP-1 i MMP-3 u mokraći znatno snižene u bolesnika koji su uzimali likofelon i da to korelira sa smanjenim gubitkom hrskavičnog volumena.

Najčešće uzimani suplementi u liječenju OA su hondroitin sulfat i glukozamin. Pretpostavlja se da pomažu u olakšavanju simptoma OA prilagođujući zglobne strukture (34). Međutim, studije u kojima se pokušavao pokazati njihov učinak na profil biomarkera u OA bile su različitog uspeha. Zaključak studija na 307 OA bolesnika koji su uzimali hondroitin sulfat tijekom šest mjeseci jest da njegovo uzimanje nema većeg utjecaja na C terminalni kolageni telopeptid II (CTX-II) ili HA (35). Suprotno prethodnoj studiji, u animalnom modelu OA koji je postignut transekcijom krucijalnog ligamenta inicijalno povišenje vrijednosti CTX suprimirano je uzimanjem glukozamina s poslijedičnim poboljšanjem histološke slike što je izostalo u kontrolnoj skupini (36). Prosintetski marker C propeptid sintetaze kolagena tipa II (CPII) bio je povišen u liječenoj skupini, što je vjerojatno pozitivan učinak glukozamina.

HA u obliku injekcija ima pozitivan učinak na zglobnu hrskavicu. Dosadašnje su studije pokazale da HA mijenja profil upalnih medijatora te mijenja ravnotežu razgradnje staničnog matriksa prema njezinom stvaranju (37-39). Primjerice, Yasui i suradnici su pokazali *in vitro* da je HA smanjila MMP-3/TIMP omjer u korist TIMP-a u staničnoj kulturi govedih hondrocyta (39). U kliničkoj studiji u kojoj je sudjelovalo 51 bolesnik s jednostranim OA koljena nakon injekcije HA u zglob dolazi do znatnog sniženja vrijednosti CTX-II 90 dana nakon injekcije, što ujedno korelira sa smanjenjem bolova pri hodanju (37). U ovoj studiji nije bilo promjene razine biomarkera koji sudjeluju u sintezi, ali su upalni medijatori kao NO bili sniženi u bolesnika s uznapredovalim OA u odnosu na početak studije. Ovi rezultati potvrđuju da se s pomoću biomarkera može procijeniti aktivnost, težina i konačan klinički ishod u OA bolesnika.

Neoperativno liječenje OA uključuje i fizikalnu terapiju, odnosno rehabilitaciju. Iako se fizikalnom terapijom smanjuje bolnost, poboljšava pokretljivost zglobova i podiže kvalitetu života, učinkovitost je često varijabilna. Postoje mišljenja da nakon određene razine intenziteta vježbanja može nastupiti pogoršanje simptoma i oštećenje hrskavice, ali to ovisi od slučaja do slučaja. Biomarkeri potencijalno mogu imati ulogu u evaluaciju odgovora na fizikalnu terapiju omogućujući liječniku da individualno kreira rehabilitacijski program prema bolesnikovom funkcionalnom stanju u određenom trenutku. Nedavno provedena klinička studija proučavala je definirani postupnik fizikalne terapije (snaga/brzina naspram fleksibilnosti) za OA koljena, te je pronađeno da su vrijednosti MMP-9 i IL-8 (proučalni citokin) u mokraći bili povišeni u odnosu na kontrolnu skupinu bez OA (40). Visoke vrijednosti ovih cirkulirajućih biomarkera povezane su sa slabijim funkcionalnim statusom i ograničenom ekstenzijom u koljenu

Tablica 1. Smjernice za buduća istraživanja biomarkera u osteoartritu (modificirano prema referenci br. 41)

Table 1 Guidelines for future research of biomarkers in osteoarthritis (modified according to reference number 41)

Patofiziologija bolesti / razvoj novih biomarkera
- Istraživanje temeljnih patofizioloških mehanizama bolesti u cilju potvrde postojećih biomarkera i utvrđivanje mogućih novih biomarkera
- Istraživanje biomarkera metodologijom suvremene genomike i proteomike
- Utvrđivanje razlika u važnosti biomarkera među zglobova (koljeno, kuk, šaka, kralježnica) te istražiti postoje li specifični biomarkeri za određene zglove
Testovi i tehnološki postupnici
- Poboljšanje testova/ tehnoloških postupnika
- Standardizacija / kalibracija biomarkera
- Razvoj ukupnih zbrojeva aktivnosti kombinirajući panel poznatih (potvrđenih) biomarkera (sa ili bez slike biljega) u pojedinačne dijagnostičke testove
Prognoza i rizik (vjerojatnost) nastanka bolesti
- Poboljšanje definiciji ranog osteoartrita
- Identifikacija biomarkera u ranim fazama osteoartrita (prije nastanka radioloških promjena)
- Daljnja istraživanja o povezanosti između promjena u razini biomarkera i napredovanja bolesti
- Povezanost određenih biomarkera i ugradnje parcijalne/totalne endoproteze zglova
- Uloga biomarkera u vjerodostnosti nastanka osteoartrita

kao i s izraženijim simptomima OA. Malo je studija koje su istraživale korelaciju između promjena u vrijednosti biomarkera u smislu odgovora na fizikalnu terapiju, kao i njihovu moguću povezanost s kliničkim kriterijima. Primjerice, malo je podataka o povezanosti koncentracije biomarkera i promjene opterećenja koljena pri hodanju u OA bolesnika. Takvi bi podaci pomogli u kreiranju personaliziranoga rehabilitacijskog programa. U konačnici, koštanomišićni biomarkeri mogli bi jasno definirati razinu fizičke aktivnosti nakon koje dotad zdravi pojedinci počinju vježbom uništavati zglobove.

### Zaključak

Razvoj panela biomarkera u OA omogućio bi ranije postavljanje dijagnoze, shvaćanje mehanizama nastanka bolesti i kreiranje učinkovitoga individualiziranog liječenja. Bolje identifikacije generatora boli s pomoću specifičnih biomarkera mogla bi ubrzati razvoj ciljane terapije u ovih bolesnika. Identifikacija upalnih biljega i markera razgradnje, kao što su MMP omogućuje predviđanje pojave kliničkih simptoma i smanjenja funkcionalnog statusa. Postoji niz ograničenja u ovom području koji utječe na točnost koncentracije određenog biomarkera, uključujući i druge čimbenike sustavnih bolesti bolesnika. Daljnja ograničenja povezana su s vrstom testa koji se koristi, vremenom prikupljanja uzoraka, nedostatnom specifičnošću s obzirom

na različite zglove ili vrstu tkiva te nepostojanjem standardiziranih graničnih vrijednosti. Velika heterogenost vrijednosti biomarkera u bolesnika može se prebroditi sa studijama koje uključuju i genomsku analizu za pojedinog bolesnika. Kreiranje panela biomarkera koji uključuju fizioške procese poput koštane pregradnje, sinteze, remodeliranja i upale u više tkiva i evaluacija njihovih omjera u konačnici će biti najsvrsishodnije i najkorisnije za svakidašnju kliničku praksu. Smjernice za buduća istraživanja biomarkera u osteoartritu prikazana su u Tablici 1 (41). Vrijednosti biomarkerskih panela nužno je kombinirati s drugim parametrima, prije svega radiološkim, kao što je, primjerice, kvantitativna magnetska rezonancija. Tako bi združene vrijednosti omogućile stvaranje jasnih kriterija aktivnosti i težine kliničke slike u OA bolesnika. Velike nade polazu se u razvoj proteomske tehnike koje će sigurno dovesti do otkrića novih potencijalnih biomarkera. Primjena panela biomarkera je prvi korak u smjeru personalizirane medicine jer se s pomoću njih povećava specifičnost za pojedine bolesti. Iako je postignut znatan napredak u proteomici, to nije rezultiralo napretkom u kliničkoj praksi zbog velikih troškova i nepostojanja velikih skupova podataka. Kako bi se potencijalni biomarkeri uveli u kliničku praksu, potrebne su intenzivne validacije uz sudjelovanje farmaceutske industrije ili velike kolaborativne studije.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

### Literatura

- Yelin E, Murphy L, Cisternas MG, Foreman AJ, Pasta DJ, Helmick CG. Medical care expenditures and earnings losses among persons with arthritis and other rheumatic conditions in 2003, and comparisons with 1997. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1397-407.
- Da RR, Qin Y, Baeten D, Zhang Y. B cell clonal expansion and somatic hypermutation of Ig variable heavy chain genes in the synovial membrane of patients with osteoarthritis. *J Immunol.* 2007;178:557-65.
- Sakkas LI, Platsoucas CD. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:409-24.
- Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:7-16.
- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:625-35.
- Goldring MB. Anticytokine therapy for osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2001;1:817-29.
- Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, van den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:647-57.

8. Creamer P. Osteoarthritis pain and its treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:450-5.
9. Guermazi A, Roemer FW, Burstein D, Hayashi D. Why radiography should no longer be considered a surrogate outcome measure for longitudinal assessment of cartilage in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:247.
10. Atkinson AJ Jr, Colburn WA, Degruytola VG i sur. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
11. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: Relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:619-26.
12. Cibere J, Zhang H, Garnero P i sur. Association of biomarkers with pre-radiographically defined and radiographically defined knee osteoarthritis in a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1372-80.
13. Hoch JM, Mattacola CG, Medina McKeon JM, Howard JS, Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:1396-404.
14. Dragomir AD, Kraus VB, Renner JB i sur. Serum cartilage oligomeric matrix protein and clinical signs and symptoms of potential pre-radiographic hip and knee pathology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:687-91.
15. Kong SY, Stabler TV, Criscione LG, Elliott AL, Jordan JM, Kraus VB. Diurnal variation of serum and urine biomarkers in patients with radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2496-504.
16. Wakitani S, Okabe T, Kawaguchi A, Nawata M, Hashimoto Y. Highly sensitive ELISA for determining serum keratan sulphate levels in the diagnosis of OA. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:57-62.
17. Elliott AL, Kraus VB, Luta G i sur. Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in African Americans and caucasians in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum.* 2005;52:105-11.
18. Fraenkel L, Roubenoff R, Lavallee M i sur. The association of peripheral monocyte derived interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-1 receptor antagonist, and tumor necrosis factor- $\alpha$  with osteoarthritis in the elderly. *J Rheumatol.* 1998;25:1820-6.
19. Stannus O, Jones G, Cicuttin F i sur. Circulating levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:1441-7.
20. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM i sur. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med.* 2011;17:1674-9.
21. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:132.
22. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J i sur. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1282-4.
23. Lago R, Gomez R, Otero M i sur. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:1101-9.
24. McNulty AL, Miller MR, O'Connor SK, Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res.* 2011;52:523-33.
25. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG, Verettas DA, Tavridou A. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1077-83.
26. Meulenbelt I, Kloppenburg M, Kroon HM i sur. Urinary CTX-II levels are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis in hip, knee, hand, and facet joints in subject with familial osteoarthritis at multiple sites: The GARP study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:360-5.
27. Reijman M, Hazes JMW, Bierma-Zeinstra SMA i sur. A new marker for osteoarthritis: Cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2471-8.
28. Dam EB, Byrjalsen I, Karsdal MA, Qvist P, Christiansen C. Increased urinary excretion of C-telopeptides of type II collagen (CTX-II) predicts cartilage loss over 21 months by MRI. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:384-9.
29. Golightly YM, Marshall SW, Kraus VB i sur. Biomarkers of incident radiographic knee osteoarthritis: Do they vary by chronic knee symptoms? *Arthritis Rheum.* 2011;63:2276-83.
30. Bay-Jensen AC, Liu Q, Byrjalsen I i sur. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISAs) for metalloproteinase derived type II collagen neoepitope, CIIM-Increased serum CIIM in subjects with severe radiographic osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2011;44:423-9.
31. Pelletier JP, Raynauld JP, Caron J i sur. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2095-101.
32. Gineyts E, Mo JA, Ko A i sur. Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee osteoarthritis synovium turnover in patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:857-61.
33. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:501-9.
34. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyere O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:2959-67.
35. Mazières B, Hucher M, Zaïm M, Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:639-45.
36. Naito K, Watari T, Furuhata A i sur. Evaluation of the effect of glucosamine on an experimental rat osteoarthritis model. *Life Sci.* 2010;86:538-43.
37. Conroyer T, Balblanc JC, Richette P i sur. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: An open-label observational prospective study. *J Orthop Res.* 2012;30:679-85.
38. Xu HT, Chen Y, Chen LK, Li JY, Zhang W, Wu B. Effect of various intervention factors on MMP-3 and TIMP-1 level in synovial fluid in knee joints with osteoarthritis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008;33:47-52.
39. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K i sur. Effects of hyaluronan on the production of stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in bovine articular chondrocytes. *Biomed Res.* 1992;13:343-8.
40. Jayabalan P, Stoker AM, Sayers SP, Cook JL. The Development of A Biomarker Panel for the Rehabilitation of Osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehab.* 2013;92:283.
41. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C i sur. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1756-63.

# RAINI VS. UZNAPREDOVALI OSTEOARTRITIS S ASPEKTA RADILOGA

## EARLY VS. ADVANCED OSTEOARTHRITIS FROM A RADIOLOGICAL ASPECT

Kristina Potočki, Dubravko Bajramović, Luka Novosel

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

**prof. dr. sc. Kristina Potočki, dr. med.**

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinički bolnički centar Zagreb,

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Zaprmljeno: 9. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

### SAŽETAK

Osteoartritis (OA) je najčešći oblik artritisa koji znatno utječe na život pojedinca i općenito na zdravlje populacije. Napredak slike obrade i napredak u tehnici snimanja omogućio je prikaz zglobne hrskavice i mekih tkiva oko zgloba i u zglobu. Upotreboom tih tehnika moguće je prikaz morfologije hrskavice te procjena njezinoga biokemijskog sastava. Magnetska rezonancija (MR) je najvažniji u slikovnom prikazu hrskavice u OA iako se grublje promjene hrskavice mogu vidjeti i UZ-om koji se smatra komplementarnom metodom.

Očekuje se porast prevalencije OA s rastućom epidemijom debljine i povećanja prosječne životne dobi, odnosno sve veće starosti populacije. Rizični čimbenici za nastanak OA uključuju: dob, debljinu, prethodnu povredu zgloba ili ekstremiteta, genetsku podlogu sa znatnom familijarnom anamnezom, smanjenu razinu spolnih hormona, mišićnu slabost ili ponavljaju upotrebu zgloba. Također čimbenici koji pospešuju razvitak OA su infekcija, odlaganje kristala, akromegalija, prethodna upalna bolest ili metabolička bolest poput alkaptotonurije, hemokromatoze i Wilsonove

bolesti, te hemoglobinopatija, kao što je anemija srpastih stanica, talasemija, neuroartropatija koje vode *Charcotovoj artropatiji* ili siringomijeliji, tabesu i dijabetesu.

Unatoč svim terapijskim dostignućima nema efikasnog lijeka za OA, što se odražava u nedostatku potpunog shvaćanja patofiziologije i prirodnog procesa. Upalne promjene u OA vjerojatno su sekundarne; prvo nastanu promjene u hrskavici i subhondralnoj kosti, zato se i smatra da to nije pasivna degenerativna bolest, nego aktivan proces koji pokreće mehanički čimbenik.

Primarni i sekundarni OA imaju istu patohistološku osnovu. Bilateralna i simetrična afekcija nađe se uvijek u primarnom OA, posebice kada su zahvaćene šake. U OA prve promjene se nađu na artikulacijskoj hrskavici sinovijalnih zglobova, a promjene nastanu i na sinovijskoj tekućini, kao i na subhondralnoj kosti, na kapsuli zgloba i ostalom zglobnom staniču.

**Ključne riječi:** osteoarthritis, klasična radiološka obrada, magnetska rezonancija, ultrazvuk

### Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis. It has a significant impact on the life of an individual as well as on the general health of the population. The progress achieved in image processing and acquisition techniques has made it possible to visualize the articular cartilage as well as the soft tissues around and inside the joint. By using these techniques, it is possible to depict the morphology of cartilage and assess its biochemical composition. MRI is the most important imaging method for visualization of the cartilage in OA, although certain larger cartilage lesions can also be seen by US, which is considered a complementary imaging method. With the growing epidemic of obesity and longer life expectancy in the general population, the prevalence of OA is expected to rise in the future. Risk factors for OA include: older age, obesity, previous injury, genetic predisposition with a significant family history for certain diseases, reduced levels of sex hormones, muscle weakness, and repeated overuse of a joint. Factors that can also contribute to the development of OA include: infection, crystal deposition disease, acromegaly, inflammatory bowel disease, metabolic diseases such as alkaptotonuria, hemochromatosis,

and Wilson's disease, or hemoglobinopathies such as sickle cell anemia and thalassemia, as well as neuroarthropathies that lead to Charcot arthropathy or syringomyelia, tabes, and diabetes.

Despite all recent advances in therapy, there is still no effective treatment for OA, which results from the still incomplete understanding of the pathophysiology and natural processes of OA. The inflammatory changes that occur in OA are probably secondary, with changes in cartilage and subchondral bone occurring first. This is the reason why OA is not considered to be a passive degenerative disease but an active process caused by mechanical factors. Primary and secondary OA have the same pathohistological basis. Bilateral and symmetrically affected joints are typically encountered in primary OA, especially when wrists are involved. Initial changes in OA are usually found on the articular cartilage of synovial joints, but they also occur in the synovial fluid, subchondral bone, joint capsule, and other articular tissue.

**Keywords:** osteoarthritis, standard radiology imaging, magnetic resonance, ultrasound

Osteoartritis (OA) smatra se neupalnim artritisom, no pokazalo se da upala nastane jer se citokini i metaloproteinaze oslobađaju u zglobu. Ti produkti dovode do promjena matriksa koje karakterizira degeneracija hrskavice, koja je važna u nastanku OA. Stoga se više ne rabi termin degenerativne zglobne bolesti kada mislimo na OA.

Kako unatoč napretku u farmakoindustriji još nema specifične terapije za OA, obavljaju se ispitivanja o mogućoj terapiji, i to lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, kao u upalnom artritisu. Novije studije o interleukinu-17 našle su povišenje razine IL-17 u sinoviji OA zahvaćenog zglobova, kao što je viđeno u upalnom artritisu, primjerice RA.

S početkom promjena koje povezujemo s OA nastane oštećenje hrskavičnog matriksa s proteolizom. Promjene u metabolizmu hondrocyta vode povećanoj proizvodnji enzima koji oštećeju hrskavični matriks. Artikulirajuća površina postaje neravna, nastanu fisure, a s vremenom i erozije. Produkti te razgradnje induciraju kronični upalni odgovor u sinoviji, što vodi do oštećenja arhitekture i morfoloških promjena zglobnih površina. Razvijaju se rubni osteofiti kako bi se održala stabilnost zglobova. Sve zajedno vodi progresiji OA, što naposletku završava gubitkom hrskavice. Rezultat je suženi zglobni prostor do ankioze (1).

Zglobovi koji nose težinu tijela najveći gubitak hrskavice i širine zglobnog prostora imaju na površini koja je najviše opterećena. Taj je nalaz u suprotnosti s nalazom upalnog artritisa pri čemu je gubitak zglobnog prostora obično jednolik i zahvaća cijelu cirkumferenciju zglobova.

U koljenu, primjerice, najvažniji je gubitak zglobnog prostora u medijalnom femoro-tibijalnom i patelofemoralnom odjeljku. Kolaps zglobne plohe tibije u medijalnom ili lateralnom odjeljku uvelike ovisi o položaju varus ili valgus (2).

Erozije oštećene hrskavice dosežu do subhondralne kosti. Kost koja je „nezaštićena“ bez protektivne hrskavice artikulira sa susjednom koštanom površinom, povećan je stres na koji subhondralna kost odgovara vaskularnom proliferacijom i povećanom celularnošću (3). Kost je zadebljana i gusta, kažemo eburnizirana, na strani najjačeg pritiska. Ovakva sklerotična subhondralna kost može postati cistično promijenjena, što je odraz koštane nekroze, sekundarno zbog kronične impakcije trabekula i intruzije sinovije. Osteoartritične ciste zovu se subhondralne ciste, pseudociste ili geode i dimenzija su 2 – 20 mm u promjeru. Vaskularizacija subhondralne medularne kosti, koštana metaplazija sinovijskih vezivnih stanica i osifikacija protrudirane hrskavice razlog su stvaranja nepravilnih koštanih apozicija, osteofita. Fragmentacija tih osteofita prouzrokuje formiranje intraartikularnih slobodnih zglobnih tijela ili „zglobovnog miša“ (4).

Bol je vodeći simptom OA, a uzrokovan je kombinacijom brojnih zbivanja, od stvaranja osteofita s promjenama periosta do vaskularne kongestije subhondralne kosti zbog koje nastane povećanje intraosalnog tlaka. Nastane i sinovitis s izljevom i napinjanjem zglobne kapsule, umor muskulature koji vodi kontrakturi zglobova. Posljedično mogu nastati promjene na ostalim dijelovima zglobova, meniscima i burzama s perartikularnim mišićnim spazmom. Promjene na mišićima koji čine neuromuskularni protektivni mehanizam mogu dovesti do povećane zglobne potkrepljivosti koja završi s OA (5).



Slika 1. Osteoartritis zglobova šake

Figure 1 Osteoarthritis of the hands

Nasljedna komponenta važna je u OA i zahvaća brojne zglove. Nekoliko gena povezano je s OA, a još su neki povezani s čimbenicima koji pridonose upali i debljinama. Na OA osjetljivi geni: ADAM12, CLIP, COL11A2, IL10, MMP3.

Podskupovi OA su primarni, generalizirani OA, erozivni OA i hondromalacija patele. Kellgren i Moore opisali su PGOA još 1953. Riječ je o bolesti koja se povezuje s familijarnom anamnezom, s prerano stvorenim Heberdenovim i Bouchardovim čvorovima, jednako kao i preranim promjenama artikulacijske hrskavice većeg broja zglobova CMC, koljenskog zglobova, kuka i kralježnice. Radiološka se slika ne razlikuje od nefamilijarnog primarnog OA premda bolest brzo progredira (6).

Erozivni OA oblik je primarnog OA koji je obilježen znatnjom upalom praćenom erozijama i katkada koštanom ankirozom. Bolest uglavnom nastane u postmenopausalnih žena i može biti nasljedna. Erozivni OA je tipično bilateralan i simetričan na IP zglobovima, češće DIP, i to obično šaka. Radiološki, erozije su centralno smještene, formiraju se osteofiti, uz otok mekih tkiva periatkularno, u konačnici nastane koštana ankiiza koja ograničuje funkciju prsta (7).

Hondromalacija patele je sindrom s krepitacijama i bolom u prednjem dijelu koljena. Nastaje u mlađih osoba, a magnetska rezonancija (MR) je metoda dijagnostičkog izbora.

Nekoliko se sustava rabi u radiološkoj gradaciji fokalnih hrskavičnih promjena. OUTERBRIDGE klasifikacija temeljena je na artroskopskom nalazu, i to četiri stupnja:

1. stupanj omekšanje i otok
2. stupanj fragmentacija i fisure manje od 12 mm
3. stupanj fragmentacija i fisure veće od 12 mm
4. stupanj erozije do subhondralne kosti.

### Slikovna obrada

Klasični standardni radiološki nalaz još je u prvoj liniji dijagnostičkog postupka i prvo je oružje za dijagnozu OA, no neosjetljiv je na promjene u okolnim mekim čestima.

Klasična radiološka obrada je metoda izbora kao početna jer je jeftina i brza, primjenjiva i može pokazati suženje zglobovnog prostora, subhondralnu sklerozu i formirane

ciste. Ovakva radiološka obrada u kliničkoj praksi služi za postavljanje dijagnoze i praćenje progresije promjena, i to ponajprije koštanih, što uključuje rubne osteofite, subhondralnu sklerozu subhondralne ciste (8).

Kompjuterizirana tomografija (CT) se rijetko rabi za dijagnozu OA, no od koristi je u dijagnozi komplikacija, primjerice promjena položaja zglobovnih tijela ili obujma destruktivnih lezija.

Obujam radioloških promjena u OA određuje se koristeći se sustavom semikvantitativne bodovne metode.

Metode radiološke kvantifikacije („scoring“, scoring, bodovne metode) odnose se na dodjeljivanje brojčanih vrijednosti određenom stupnju radiološki vidljive patološke promjene pojedinog sustava. Određivanjem ukupnog zbroja radiološki detektibilnih promjena moguće je utvrditi trenutačno stanje, pratiti progresiju bolesti te učinak primjenjene terapije. Kao osnova za primjenu metoda kvantifikacije koriste se različite vrste radioloških pretraga uključujući konvencionalnu radiološku obradu, ultrazvuk, kompjutoriziranu tomografiju te magnetsku rezonanciju. Metode variraju u svojoj složenosti i vremenu potrebnom za njihovu primjenu (9).

Jednostavnije semikvantitativne metode temelje se na konvencionalnim radiološkim snimkama koje su lako izvedive, široko su dostupne, jeftine, uz kratko vrijeme potrebno za bodovanje. Zbog toga se češće koriste i u pisanju radioloških nalaza, kao pomoć liječniku kliničaru koji prati bolesnika u procjeni njegovih tegoba i pravilnom izboru terapije. Složenije metode obično obuhvaćaju snimke magnetske rezonancije, a koriste se najčešće u kliničkim istraživanjima jer je vrijeme potrebno za izvođenje bodovanja dugotrajnije i teže prilagodljivo rutinskoj kliničkoj praksi.

Rutinsko bodovanje patoloških promjena u bolesnika s osteoartritisom izvodi se na konvencionalnim rendgenskim snimkama, najčešće koljena i kukova, tj. zglobova na kojima se češće provode ortopedski zahvati.

Standard za bodovanje je bilateralna anteroposteriorna snimka koljenskih zglobova s opterećenjem (*weight-bearing*) u punoj ekstenziji. Rendgenske snimke omogućuju zadovoljavajući prikaz: redukcije širine zglobnog prostora kao odraz promjena zglobne hrskavice, stvaranje rubnih koštanih apozicija i subhondralnih cisti te zona skleroze zbog kronične mikrotraume trabekula. Za bodovanje promjena u osteoartritisu koljenskog zgloba najčešće se koristi Kellgren-Lawrenceova semikvantitativna klasifikacijska metoda (10, 11) u pet stupnjeva:

- stupanj 0: ne vide se radiološki znakovi osteoartritisa
- stupanj I: moguće suženje zglobnog prostora i minimalni rubni osteofiti
- stupanj II: vidljivi rubni osteofiti i moguće suženje zglobnog prostora
- stupanj III: multipli osteofiti, suženje zglobnog prostora, sklerozna kosti i mogući deformiteti kosti
- stupanj IV: veliki osteofiti, naznačeno suženje zglobnog prostora, izražena sklerozna i deformitetna kosti.

Radiološka dijagnoza osteoartritisa odgovara II. stupnju Kellgren-Lawrenceove metode. Primjena metode je jednostavna i može se izvoditi u uvjetima uobičajene kliničke prakse. Metodu bodovanja osteoartritisa koljena temeljenu na širini zglobnog prostora i sklerozni subhondralne



Slika 2. Osteoartritis koljenskih zglobova

Figure 2 Osteoarthritis of the knees

kosti nalazimo i u Ahlbäckovoj klasifikaciji (12), a metodu bodovanja osteoartritisa kuka također je predložio Kellgren uzimajući u obzir temeljne radiološke nalaze u osteoartritu.

Nedostatak bodovnih metoda temeljenih na konvencionalnim rendgenogramima jest u tome da je moguće postojanje znatnog oštećenja zglobne hrskavice, vidljivo metodom magnetske rezonancije, koje se ne uočava na konvencionalnim radiološkim snimkama (3). Kellgren-Lawrenceova metoda pretpostavlja linearnu progresiju patoloških promjena tijekom bolesti, što nije slučaj (13). Uz navedeno, konvencionalnim snimanjem ne prikazuju se ligamenti, sinovija i periarikularna meka tkiva, a projekcija širine i kvalitete zglobne hrskavice moguća je samo neizravno.

Definicija radiološkog nalaza OA postavlja se na postojanje „definitivnih“ osteofita na AP snimci Kellgren-Lawrenceove metode 2. stupnja, razlikovanje 2. i 3. stupnja temelji se na postojanju suženoga zglobnog prostora. Bodovni sustav Kellgren-Lawrenceove metode je ograničen jer valja uzeti u obzir komplikirani sustav suženja zglobnog prostora i formiranih osteofita. Međunarodni klasificirajući atlas za Osteoarthritis Research Society temelji se na suženju zglobnog prostora tibio-femoralno i formiranim osteofitima odvojeno u svakom odjeljku zglobova.

Odnos između radiološke progresije suženja zglobnog prostora i gubitka hrskavice vidi se MR-om. Amin i suradnici pokazali su u svojem istraživanju supstancijske promjene i gubitak hrskavice MR-om, kada nema radiološke progresije. Radiološka progresija bila je specifična u 91 %, a osjetljiva u 23 % za gubitak hrskavice.

Klasična radiološka obrada provodi se snimanjem, primjerice, koljenskog zglobova u ekstenziji u stojećem položaju. U nekim su studijama snimke koljena učinjene u fлексiji za bolji prikaz odnosa platoa tibije i dorzalnog dijela kondila femura. Tada je potrebno odrediti stupanj fleksije koljena i angulaciju centralne zrake. Koristila se i dijaskopija za određivanje zadovoljavajućeg položaja odnosa platoa tibije i kondila femura. Suženje zglobnog prostora

određivalo se i manualno, što je jednostavno, ali vremen-ski zahtjevno i subjektivno.

Automatizirane semikvantitativne metode koje se koriste u kliničkim ispitivanjima omogućuju brzo, objektivno i precizno mjerjenje. Korištena su različita mjerena širine zglobnog prostora, i to minimalno suženje, srednje ili specifično. Minimalno suženje definirano je kao najkraća razdaljina između platoa tibije i kontura kondila femura. Određivanje srednje vrijednosti suženja zglobnog prostora procjenjuje se ili na utvrđenom konstantnom mjestu ili na mjestu koje je polje interesa i uspoređuje se s minimalnim suženjem. Smatra se da je minimalno suženje bolje reproducirati te da je osjetljivije na promjene suženja zglobnog prostora.

Napredak u standardizaciji obrade koljenskog zgoba važan je u kliničkim studijama.

Upotrebom Lyon-Schussove projekcije s deset stupnjeva kaudalne angulacije centralne zrake u fiksnom fleksijskom položaju bolje se prikaže gubitak hrskavice. Tako postoji veća preciznost u procjeni strukturne promjene tibiofemoralnog zgoba, koja će biti pouzdanija za reprodukciju. MR vizualizira artikulacijsku hrskavicu, zglobni prostor i dio oko zgoba i u zglobu, meniske, tetine, mišiće i zglobni izljev.

U ranoj fazi promjena zglobne hrskavice MR je metoda koja prikaže hrskavicu, njezinu širinu i kvalitetu, pokaže promjene u strukturi i u morfologiji.

Pulsne sekvencije s 3D sekvencijama *gradientim recall echo* i *fast spin echo* prikazuju hijalinu hrskavici kao hiperintenzivno staničje. Promjene se vide u morfologiji u vidu fisura ili stanjenja. S intermedijarnim ili T2 *fast spin echo* sekvencijama normalna artikulacijska hrskavica je intermedijarnog intenziteta signala. Promjene hrskavice vide se kao zone nešto višega intersupstancijskog intenziteta signala ili kao morfološki defekt, kao fisura ili stanje. Subhondralna skleroza, eburnizirana kost, ima nizak intenzitet signala na T1 i T2 sekvencijama. Edem medularne kosti je na T1 hipo- i T2 hiperintenzivan i predstavlja akutno zbivanje. U prikazu velikih zglobova kao što su kuk i rame važna je analiza okolnih mehkih tkiva, a osjetljivost i specifičnost je poboljšana upotrebom gadolinijeva kontrastnog sredstva intraartikularno.

Standardna MR obrada ima osjetljivost od 91 % do 100 % i specifičnost od 81 % do 95 % u otkrivanju povreda rotatorne manšete u ramenom oboruču. Osjetljivost i specifičnost u MR artrografiji u dijagnozi rupture tetine približava se točnosti od 100 %. Upotrebom sekvencija sa supresijom masti uz MR artrografiju moguće je analizirati najsitnije detalje s osjetljivošću i specifičnošću od 100 %. Upotreba slikovne obrade, npr. MR-a, s naprednom tehnologijom pruža uvid u strukturu hrskavice, a time i bolje poznavanje ranih, potencijalno reverzibilnih procesa, koji se mogu prevenirati i tako spriječiti irreverzibilno oštećenje koje nastaje. OA tako prestaje biti samo bolest hrskavice, nego postaje bolest cijelog zgloba jer zahvaća razna staničja i u konačnici vodi u oštećenju zgloba. Taj pristup OA, kao bolest cijelog zgloba, mijenja percepciju zahvaćanja i važno je u poimanju progresije bolesti.

### Uloga magnetske rezonancije

#### Semikvantitativni morfološki bodovni sustav

Metode temeljene na snimkama magnetske rezonancije zglob promatraju kao zaseban „organ“ u kojem sve

sastavnice sudjeluju u funkciji ili nedostatu. Magnetska rezonanca visokom kvalitetom slike i mogućnošću multiplanarnih rekonstrukcija pruža uvid u sve zglobne strukture primjenom većeg broja sekvencija, uz obveznu primjenu sekvencije sa supresijom masti za prikaz promjena subhondralne koštane srži. Semikvantitativna WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) metoda (14) temelji se na kompleksnoj subregionalnoj podjeli femorotibijalnog zgloba na koronarnim i sagitalnim presjecima te analizi i bodovanju patoloških promjena zglobnih struktura, ukupne površine zglobne hrskavice, subhondralnih lezija koštane srži, subhondralnih cisti, osteofita te subhondralne skleroze. Metoda ocjenjuje status meniska, kolateralnih i križnih sveza, a budi i postojanje izljeva/sinovitisa, periartikularnih meniskealnih i poplitealnih cisti, periartikularnog burzitisa i slobodnih tijela u zglobu. Subhondralne lezije koštane srži i ciste boduju se u odnosu na postotak svake subregije koji zauzimaju (dva zasebna boda za leziju koja je i cistična i necistična). Za razliku od ostalih MR metoda, bodovanje se temelji na isključivo subregionalnom pristupu u odnosu na pristup temeljen na samoj leziji (lesion-orientated). KOSS (Knee Osteoarthritis Scoring System) metoda (15), predstavljena 2005. godine, procjenjuje i budi iste strukture kao i metoda WORMS tako da se status zglobne hrskavice, subhondralne lezije koštane srži i ciste boduju zasebno za svaku subregiju, a svaki se bod diferencira prema veličini lezije.

BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score) metoda (16) na složen način budi subhondralne lezije koštane srži i subhondralne ciste regija koljenskog zgloba, uz podjelu regija sličnu KOSS metodi, uzimajući u obzir veličinu lezije, postotak zahvaćene subhondralne površine i postotak cističnog dijela lezije. Subhondralne su ciste definirane kao cistični dio lezije koštane srži i ne procjenjuju se niti boduju zasebno. Bodovanje promjena u osteoartrisu kuka na temelju MR snimki predloženo je u nekoliko publikacija (17-19). Glavni nedostatak MR bodovnih metoda njihova je kompleksnost i dugotrajno vrijeme potrebno za njihovu primjenu. Još se istražuju optimalne MR sekvencije, kao i način bodovanja (randomizirano, kronološki itd.).

Sekvencija sa saturacijom masti najčešće je korištena premda diže akvizicijsko vrijeme i osjetljiva je na inhomogenost magnetskog polja. U kliničkim se ispitivanjima najčešće koriste sekvencije 2D *proton density* ili T2 *fat supp*. U novije vrijeme 3D FSE sa izotropnom rezolucijom omogućuje visokokvalitetnu multiplanarnu reformaciju koja je korisna u analizi hrskavice meniska, križnih ligamenata i subhondralnu kost.

Nije nevažno koja je jačina polja; tako magneti s poljem jakosti 0,18-0,2T nisu od koristi za morfološki prikaz hrskavice iako su devedesetih godina prošlog stoljeća korišteni u kliničkim ispitivanjima. Bolju analizu pruža magnet polja od 1T-1,5T. U novije vrijeme ispitivanja i kliničke studije radile su se na uređaju od 3T, koji pruža dobre rezultate u analizi hrskavice. Magnet polja 7T koristi se samo u istraživanjima; pretpostavka je da će proizvesti visokorezolutne slike brže nego na 3T. Vertikalni otvoreni MR sustav omogućuje statično i dinamično snimanje. Kvantitativno mjerjenje morfologije hrskavice iskoristi svojstvo magneta i 3D za procjenu parametara staničja kao što je volumen i debljina. Većina se istraživača pod-

pojmom kvantitativne hrskavične morfologije u OA fokusira na volumen hrskavice, no ti parametri imaju ograničenja od veličine zglobova do spola i time razlike u veličini. Čimbenici rizika za gubitak hrskavice, što se može naći kvantitativnim mjerjenjima, uključuju visoki BMI, rupturu ili ekstruziju meniska, lošu statiku zglobova i uznapredovali OA (klasičnom radiografijom), promjene medularne kosti te fokalne lezije hrskavice i pušenje.

Degenerativne promjene kralježnice uglavnom su izraženije u srednjoj i donjoj cervikalnoj i donjoj lumbalnoj. Manifestiraju se suženim intervertebralnim prostorom, formiranim osteofitima, promjenama fasetnih zglobova koje mogu dovesti do kompresije korijenova živaca, a kao komplikacija nastane ukočenost i bol koja može biti radikularna zbog spinalne stenoze. Može nastati i spondilisteza koja se prikaže i standardnom radiološkom obradom i CT-om.

### Sindrom fasetnih zglobova

Sindrom fasetnih zglobova često je zanemaren uzrok kronične boli u ledima. Predstavlja se kombinacijom boli i smanjenom pokretljivošću zahvaćenog segmenta kralježnice. Prema studijama 15 – 45 % kronične boli u lumbalnoj kralježnici, 45 – 50 % u torakalnoj i 54 – 67 % u vratnoj posljedica je neke od patoloških promjena na fasetnim zglobovima. Najčešće sindrom fasetnih zglobova uzrokuju degenerativne promjene fasetnih zglobova te funkcionalni poremećaji s uklještenjem meniska, dok rjeđe mogu biti posljedica ozljede, infekcije ili spondiloartropatija (20).

Zigoapofizealni zglobovi tipični su sinovijalni zglobovi između artikulacijskih nastavaka, koji su izloženi znatnim opterećenjima i podložni su degenerativnim promjenama, tipičnim za sve sinovijalne zglobove u tijelu. Njihova je funkcija osigurati gibljivost između pojedinih segmenata uz istodobno ograničenu prekomernu rotaciju i spondilistezu (21). Tipično je da su izuzetno dobro, dvostruko, osjetilno inervirani jer do svakog zgloba dolaze medialni ogranci stražnjih grana spinalnih živaca iz dva segmenta, gornjega i donjega živčanog korijena.

Iako su čest uzrok kronične boli u ledima, sindrom fasetnih zglobova najčešće se liječi kao nespecifična križobolja. Razlozi zbog kojih se u kliničkoj praksi često previde kao uzrok boli dijelom je nespecifična klinička slika koja uključuje smanjenu segmentalnu pokretljivost i ograničenje rotacije i ekstenzije, te bol koja se često širi u glutealnu regiju kod lumbalne ili okcipitalne kod vratne kralježnice. Također radiološke promjene koje se mogu vidjeti u degenerativnim promjenama na RTG, CT ili MR pregledu ne moraju uvijek korelirati s kliničkom slikom te nisu dovoljni za dijagnozu sami po sebi. Stoga je jedina dijagnostička metoda koja predstavlja visokoosjetljivu i specifičnu pretragu za otkrivanje fasetnog zglobova kao uzroka boli u kralježnici blokada i infiltracija zglobova pod kontrolom dijaskopije. Dijaskopski se lokalnom infiltracijom anestetika uz završetke medialnih grana spinalnih živaca postiže znatno smanjenje boli ( $\geq 80\%$ ) (22). Zbog toga se infiltracija fasetnih zglobova može smatrati *ex juvantibus* dijagnostičkom metodom. Ako se pokaže učinkovitom, infiltracija dugodjelujućeg anestetika može se ponavljati u kombinaciji s infiltracijom kortikosteroida u sam sinovijalni zglob kao terapijska metoda s dobrim, kratko do srednjoročnim rezultatima. Dugoročna metoda za



Slika 3. Degenerativno promijenjena prsna kralježnica

Figure 3 Degenerative changes of the thoracic spine

rješavanje fasetnog sindroma je radiofrekventna denervacija živčanih okrajaka kojom se prekida prijenos bolnih podražaja iz zahvaćenih fasetnih zglobova u središnji živčani sustav.

### Uloga ultrazvuka u osteoartritisu

Ultrazvuk (UZ) je važan dijagnostički postupak u upalnim bolestima, a u OA je često manje primjenjiv. Ultrazvuk je osjetljiva metoda za analizu mekotkivnih i koštanih promjena dijelom i zbog neinvazivnog pristupa i procjene prokrvljenosti. Ne koristi se ionizirajućim zračenjem, pregled se obavlja u više ravnina, a omogućuje dinamičnu procjenu struktura koje se kreću (6, 23). Ograničenje upotrebe je nesposobnost prikaza neposredno uz kost ili pak duboko u zglobovni prostor. UZ je korisno dodatno dijagnostičko oružje prije nego samostalni dijagnostički postupak (7). U istraživanjima je potreban sustav bodovanja/ocjenjivanja, koji pokazuje dobru pouzdanost i osjetljivost na promjene. Prednost UZ-a prema klasičnoj radiografiji uključuje mogućnost prikaza mekih tkiva i prikaz malih i ranih promjena tako da je glavna uloga UZ-a prikaz promjena koje radiološki, klasičnom obradom, još nisu uočljive (24-28).

OA se i nadalje smatra zagonetnim patološkim stanjem bolest sa samo simptomatskim tretmanom i ograničenim terapijskim mogućnostima.

Podaci dostupni iz velikih epidemioloških studija vjerujemo omogućit će bolje razumijevanje rizičnih čimbenika koji dovode do progresije OA, kao i do razvoja uspješne strategije za prevenciju bolesti. Ujedno će se podacima iz slikovne obrade odrediti koji slikovni prikaz je najbolji prediktor kliničkog ishoda.

Daljnja poboljšanja slikovne obrade, zavojnica u MR-u, sekvenciji, te analiza slike i algoritmi obrade mogu poticati cjelovitije razumijevanje morfološke hrskavice i sastava zglobova. Upotreba tehnika visoke prostorne rezolucije za morfološku analizu hrskavice poboljšat će osjetljivost MR-a za prikaz i analizu ranih promjena degeneracije hrskavice. To će biti jako važno kada lijekovi koji modificiraju tijek bolesti postanu primjenjivi pa će zahtijevati praćenje odgovora na terapiju.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

- Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(Suppl A):A1-56 .
- Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB i sur. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach . *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(8):723-7 .
- Amin S, LaValley MP, Guermazi A i sur. The relationship between cartilage loss on magnetic resonance imaging and radiographic progression in men and women with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(10):3152-9 .
- Cootes TF, Taylor CJ. Anatomical statistical models and their role in feature extraction. *Br J Radiol*. 2004; 77(Spec No 2):S133-9 .
- Seise M, McKenna SJ, Ricketts IW, Wigderowitz CA. Learning active shape models for bifurcating contours. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007;26(5):666-77 .
- Conrozier T, Lequesne M, Favret H i sur. Measurement of the radiological hip joint space width. An evaluation of various methods of measurement. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9(3):281-6 .
- Vignon E. Radiographic issues in imaging the progression of hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2004;70:36-44 .
- Duryea J, Zaim S, Genant HK. New radiographic-based surrogate outcome measures for osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(2):102-10 .
- Neumann G, Hunter DJ, Nevitt MC i sur. Location specific radiographic joint space width for osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(6):761-5 .
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502 .
- Kellgren & Lawrence scoring system. [Internet]. [Pristup 2015 Lip 2]. Dostupno na: <http://www.radiopaedia.com>
- Ahlbäck S. Osteoarthritis of the knee: a radiographic investigation. *Acta Radiol Stockholm*. 1968;(suppl 277):7-72 .
- Roemer FW, Crema MD, Trattnig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology*. 2011;260(2):332-54 .
- Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S i sur. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(3):177-90 .
- Kornaat PR, Ceulemans RY, Kroon HM i sur. MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS) - inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skeletal Radiol*. 2005;34(2):95-102 .
- Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):206-11 .
- Li KC, Higgs J, Aisen AM, Buckwalter KA, Martel W, McCune WJ. MRI in osteoarthritis of the hip: gradations of severity. *Magn Reson Imaging*. 1988;6(3):229-36 .
- Lee S, Nardo L, Kumar D i sur. Scoring hip osteoarthritis with MRI (SHOMRI): A whole joint osteoarthritis evaluation system. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41:1549-57 .
- Roemer FW, Hunter DJ, Winterstein A i sur. Hip Osteoarthritis MRI Scoring System (HOAMS): reliability and associations with radiographic and clinical findings. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(8):946-62 .
- Hestbaek L, Kongsted A, Jensen TS, Leboeuf-Yde C. The clinical aspects of the acute facet syndrome: results from a structured discussion among European chiropractors. *Chiropr Osteopat*. 2009;17:2 .
- Manchikanti L, Manchikanti KN, Pampati V, Brandon DE, Giordano J. The prevalence of facet-joint-related chronic neck pain in postsurgical and nonpostsurgical patients: a comparative evaluation. *Pain Pract*. 2008;8(1):5-10 .
- Atluri S, Datta S, Falco FJ, Lee M. Systematic review of diagnostic utility and therapeutic effectiveness of thoracic facet joint interventions. *Pain Phys*. 2008;11(5):611-29 .
- Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Cash KA, Pampati V. Lumbar facet joint nerve blocks in managing chronic facet joint pain: one-year follow-up of a randomized, double-blind controlled trial: Clinical trial NCT00355914. *Pain Phys*. 2008;11(2):121-32 .
- Keen HI, Wakefield RJ, Conaghan PG. A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):611-9 .
- Schmidt WA, Völker L, Zacher J, Schläfke M, Ruhnke M, Gromnica-Ihle E. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(4):439-44 .
- Wakefield RJ, Gibbon WW, Emery P. The current status of ultrasonography in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(3):195-8 .
- Roemer FW, van Holsbeeck M, Genant HK. Musculoskeletal ultrasound in rheumatology: a radiologic perspective. *Arthritis Rheum*. 2005; 53(4):491-3 .
- Qvistgaard E, Kristoffersen H, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Guidance by ultrasound of intraarticular injections in the knee and hip joints . *Osteoarthritis Cartilage*. 2001; 9(6):512-7 .

# PREPORUKE I SMJERNICE ZA LIJEĆENJE OSTEOARTRITISA

## RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Simeon Grazio

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

Adresa za dopisivanje:

**prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.**

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

Vinogradarska cesta 29, 10000 Zagreb

E-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr  
simeon.grazio@kbscm.hr

Zaprimaljeno: 7. kolovoza 2015.

Prihvaćeno: 20. kolovoza 2015.

### Sažetak

Osteoartritis je najčešća zglobna bolest koja ima velike socijalno-ekonomsko posljedice. Naime, uz narušavanje kvalitete života bolesnika osteoartritis je povezan s visokim izravnim i neizravnim troškovima. Stoga je odgovarajuće liječenje, primjenom metoda koje su dokazano učinkovite, jedan od prioriteta u skrbi za te bolesnike. Preporuke i smjernice najvažnija su sastavnica u uspješnom liječenju

bolesnika s osteoartritisom. U ovom se članku iznose najnovije preporuke i smjernice međunarodnih i nacionalnih stručnih tijela i organizacija, kao i neke recentne spoznaje iz tog područja, kako bi se dobio uvid u nove dokaze u liječenju osteoartritisa.

**Ključne riječi:** osteoartritis, preporuke, smjernice, liječenje

### Abstract

Osteoarthritis is the most prevalent joint disease, with significant socio-medical consequences. Namely, apart from impairing the patients' quality of life, osteoarthritis is associated with high direct and indirect costs. Therefore, appropriate treatment using proven modalities is one of the priorities in the care for OA patients. Recommendations and guidelines are the most important components of a successful treatment. This article presents a review of

recent recommendations and guidelines established by international and national professional bodies and organizations, as well as of some other novelties in this area, in order to get insight into new evidence in the treatment of osteoarthritis.

**Keywords:** osteoarthritis, recommendations, guidelines, treatment

### Uvod

Osteoartritis (OA) najčešća je zglobna bolest razvijenog svijeta, koja je znatan uzrok nesposobnosti i narušenosti kvalitete života, a ima velik socijalno-ekonomski učinak za društvo u cjelini, tim više što stanovništvo stari, a prevalencija bolesti raste s dobi (1). Sukladno tome na nacionalnoj i međunarodnoj razini razvijene su preporuke i smjernice za liječenje bolesnika s osteoartritisom kao vodič ponajprije stručnjacima s konačnim ciljem postizanja što uspješnije skrbi za te bolesnike. Zglobovi najčešće zahvaćeni osteoartritisom su: distalni interfalangealni (skr. DIP) zglobovi, proksimalni interfalangealni (PIP) zglobovi, trapezo-metakarpalni zglob, koljena, kukovi te zglobovi kralježnice, napose vratnoga i slabinskog segmenta (2). Neke od preporuka i smjernica odnose se na osteoartritis općenito, a neke na najvažnije lokalizacije (kuk, koljeno i šake), dok su smjernice za osteoartritis u području kralježnice, najčešće slabinskog segmenta, uklapljene u smjernice za pojedine segmente kralježnice, na primjer križobolju, čiji je važan uzrok upravo osteoartritis (primjer su smjernice Hrvatskoga vertebrološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora) (3). Do sada je objavljeno više preporuka

i smjernica uglednih međunarodnih i nacionalnih stručnih skupina, stručnih društava ili organizacija za liječenje osteoartritisa (4-12). U svim su preporukama i smjernicama analizirani dokazi o pojedinom predloženom načinu liječenja, ali velikoj većini nije učinjeno stupnjevanje, odnosno prioritizacija pojedinih modaliteta liječenja. Jednak je pristup primijenjen u smjernicama Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za liječenje osteoartritisa kuka i koljena 2010. (12). Razlog tome je prije svega mali broj kliničkih studija čiji je natjecatelj uključivao evaluaciju učinka pojedinog načina liječenja nakon neuspjeha prethodnoga, odnosno kako i kada treba uključiti neki od načina liječenja. Dakle, liječenje se uglavnom zasniva na individualnoj ocjeni stanja bolesnika uzimajući u obzir njegove potrebe i preferencije i na interpretaciji dokaza za pojedini način liječenja samog liječnika. Načelno, kod OA intervencije se sastoje od edukacije, nefarmakoloških mjera promjene životnog stila, uključivo i primjene zaštitnih položaja, uporabe ortopedskih pomagala, primjene medicinskih vježbi, različitih pasivnih metoda fizikalne terapije i lijekova, s tim da lijekovi imaju primarno simptomatski učinak.

Grazio S. Preporuke i smjernice za liječenje osteoartritisa

U ovom će radu, nakon kratkog osvrta na smjernice Hrvatskoga reumatološkog društva, biti iznesene glavna svojstva novih preporuka i smjernica za liječenje osteoartritisa koja su objavljena nakon smjernica Hrvatskoga reumatološkog društva (2010.), jer su prijašnje smjernice bile već uzete u obzir u sastavljanju hrvatskih smjernica. Također će biti učinjen osvrt na najnovije studije objavljene nakon objavljivanja nacionalnih i međunarodnih preporuka/smjernica. Time će se dobiti uvid u nove dokaze i trendove liječenja OA.

### **Smjernice Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena iz 2010.**

U smjernicama Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena prvi su put u hrvatskoj stručnoj javnosti detaljno analizirani dokazi o učinkovitosti pojedinih metoda liječenja, s tim da su obuhvaćene sve poznate metode liječenja bez obzira na to koliko se one primjenjivale u svakidašnjoj kliničkoj praksi (12). Smjernice su osmišljene u skladu s osnovnim načelima liječenja, a u zaključku je dan opći okvir slijeda liječenja tih bolesnika. Sažeto, u svih bolesnika treba primijeniti osnovne nefarmakološke neinvazivne mjere (edukacija, savjeti i samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine), a u nekim ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije; većina bolesnika zahtjeva farmakološku analgeziju, pri čemu se u praksi najčešće koriste nesteroidni antireumatici (skr. NSAR), korisni mogu biti topički pripravci analgetika/NSAR, dok su u evolutivnoj fazi bolesti učinkoviti lokalno primjenjeni glukokortikoidi. Također je navedeno da neki bolesnici imaju korist od intraartikularne primjene hijaluronske kiseline, odnosno njezinih derivata, dok se u bolesnika s blažim oblikom bolesti može tijekom ograničenog razdoblja pokušati primijeniti glukozamin/kondroitin sulfat. Kad indicirana aloartroplastika zadovoljavajuće obnavlja funkciju, radi njezine odgode potrebno je učiniti osteotomiju i slične kirurške zahvate (12).

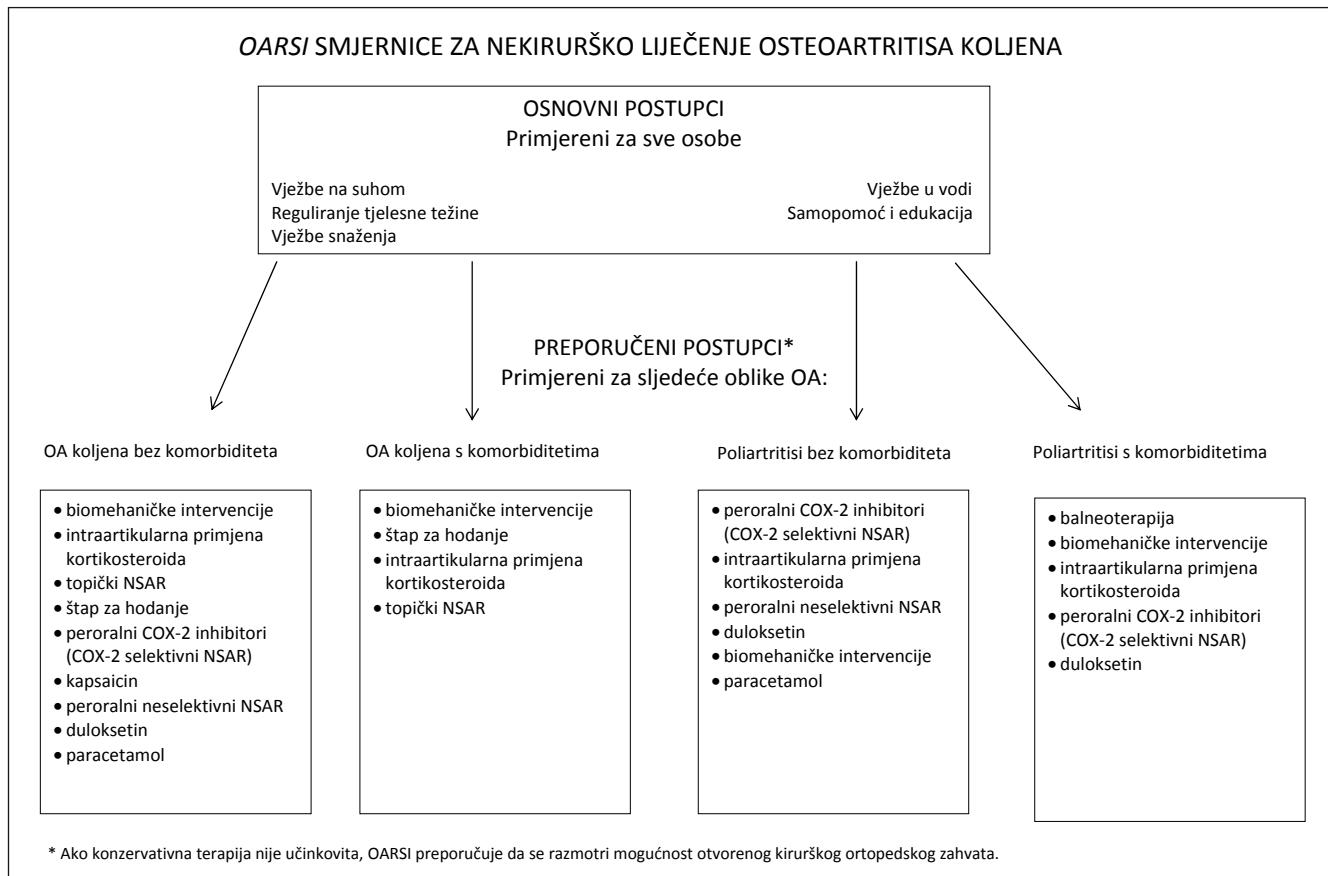
### **Preporuke Američkoga reumatološkog društva (ACR) za primjenu nefarmakološkoga i farmakološkog liječenja osteoartritisa šake, kuka i koljena**

Američko reumatološko društvo (engl. American College of Rhumatology) 2012. je objavilo preporuke za primjenu nefarmakološkoga i farmakološkog liječenja OA šake, kuka i koljena (5). Preporuke koje odražavaju kvalitetu dokaza i odnos rizika prema dobrobiti su dane na Likertovoj petostupanjskoj ljestvici u rasponu od jake preporuke za primjenom do jake preporuke za neprimjenom, i to konsenzusom od  $\geq 75\%$  članova panela. Troškovi liječenja nisu uzeti u obzir. U vezi s OA zglobova šaka ove smjernice navode zaštitu zglobova, primjenu termalnih fizikalno-terapijskih modaliteta i udlage/ortoze kod OA trapezo-metakarpalnog zglobova. Farmakološko liječenje uključuje uvjetnu preporuku za topičku primjenu kapsaicina ili NSAR, kao i za peroralnu primjenu NSAR i tramadol, s preferencijom za topičkom primjenom u osoba starijih od 75 godina. Za razliku od prethodnih EULAR-ovih smjernica iz 2007. za OA šaka, nove ACR smjernice uvjetno ne preporučuju intraartikularnu instilaciju glukokortikoida, kao ni intraartikularnu primjenu hijaluronana kao ni primjenu jakih opioida. Za OA koljena preporučuje se primjena vježbi i savjeti u slučaju prekomjerne tjelesne težine

– uvjetne su preporuke za samoliječenje sa psihološkim intervencijama ili bez njih – primjena termalnih fizikalno-terapijskih modaliteta, programa manualne terapije u kombinaciji s nadgledanim vježbama, primjena tai chi-ja i pomagala pri hodu, dok se za određene bolesnike uvjetno preporučuju medijalizacija patele s pomoću samoljepljive trake, ulošci za obuću s medijalnim klinastim povišenjem ili lateralno klinasto povišenje, te subtalarne pričvršćene ulošci za obuću. Za lijekove se uvjetno preporučuju paracetamol, peroralni ili topički NSAR, tramadol i intraartikularna primjena injekcija glukokortikoida. Nutričijski suplementi (glukozamin, kondroitin) i topički primijenjen kapsaicin uvjetno se ne preporučuju. Za bolesnike starije od 75 godina uvjetno se preporučuju topički NSAR pred peroralnim oblikom, kao i tramadol, duloksetin ili intraartikularno primjenjeni hijaluronan. Za pozitivnu anamnezu krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta preporučuju se COX-2 selektivni NSAR ili neselektivni NSAR uz inhibitore protonskih crpaka (skr. IPC), a u onih u kojih se krvarenje dogodilo u posljednjih godinu dana kombinacija COX-2 selektivnog inhibitora i IPC-a. Za bilo kojeg bolesnika koji dulje uzima NSAR zbog OA potrebno je razmotriti primjenu IPC-a. U bolesnika koji uzimaju kardioprotективnu nisku dozu acetilsalicilne kiseline preporučuje se neselektivni NSAR s IPC-om, dok se ne bi trebali uzimati COX-2 selektivni inhibitori. U bolesnika u kojih prethodno navedene metode liječenja nisu dostatno uspješne, a imaju kontraindikaciju ili se ne žele podvrgnuti kirurškom zahvatu potpune aloartroplastike preporučuju se jaki opioidi, a uvjetno duloksetin. Za te se bolesnike uvjetno preporučuju i tradicionalna kineska akupunktura i transkutana električna živčana stimulacija (engl. skr. TENS). Slično kao i za simptomatski OA koljena, i za onaj kuka preporučuju se vježbe i savjeti za bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom, te uvjetno i druge preporuke za ostale nefarmakološke metode kao za OA koljena. Slične su preporuke i za farmakološko liječenje, osim što zbog nedostatka dokaza nisu dane nikakve preporuke u vezi s intraartikularnom primjenom hijaluronana, duloksetina ili topičkom primjenom NSAR. Zbog nedostatka dokaza nije raspravljano o primjeni akupunkture i TENS-a u bolesnika s OA kuka. Sukladno metodologiji koju su prihvatali u smjernicama ACR-a nema nijedne snažne preporuke za bilo koju farmakološku intervenciju u bolesnika s OA koljena, s iznimkom peroralnih NSAR u bolesnika koji nisu imali zadovoljavajući odgovor u primjeni paracetamola i nemaju kontraindikaciju za primjenu NSAR.

### **Europske preporuke za nefarmakološko osnovno liječenje osteoartritisa kuka i koljena**

Radna skupina Europske lige protiv reumatizma (engl. skr. EULAR) 2013. je objavila smjernice za nefarmakološko osnovno liječenje OA kuka i koljena (13). Riječ je o smjernicama koje su temeljene na dokazima i mišljenju višedisciplinarne skupine stručnjaka, uz pregled literature i pet ciklusa Delphijeva procesa. Pojedini elementi smjernica su stupnjevani glede dokaza u kategorijama I – IV, a glede suglasja stručnjaka na ljestvici 0 – 10. Doneseno je jedanaest preporuka osnovnoga nefarmakološkog liječenja uzimajući u obzir devet područja: ocjenu, opći pristup, informiranje i edukaciju pacijenata, promjene životnog stila, vježbanje, gubitak na tjelesnoj težini, tehnologije



**Slika 1. Smjernice Međunarodnog društva za istraživanje osteoartritisa (OARSI) za nekirurško liječenje osteoartritisa koljena (prilagođeno prema referenci br. 9)**

*Figure 1 OARSI guidelines for non-surgical management of knee osteoarthritis (adapted from reference No. 9)*

pomoći i prilagodbe, obuća i posao. Stupanj dokaza varirao je između Ia i III. Među preporukama stupanj suglasja se kretao između 8,0 i 9,1; najvišu ocjenu dobila je preporuka koja glasi: „Edukaciju o gubitku tjelesne težine treba uključiti u individualne strategije koje uspješno dovode do smanjenja tjelesne težine i njezinog održavanja....“, a najniži stupanj dobila je preporuka u kojoj se iznosi sljedeće: „Kad se preporučuju promjene životnog stila, osobe s OA kuka i koljena trebaju dobiti individualno osmišljen program, uključivo i kratkoročne i dugoročne ciljeve, intervencije ili akcijske planove, te redovitu evaluaciju i praćenje s mogućnošću prilagodbe programa“.

Predložena agenda istraživanja odnosi se na potrebu većeg broja istraživanja o nefarmakološkim intervencijama za OA kuka, moderatorima optimizacije individualiziranog liječenja, zdravog stila života s ekonomskom evaluacijom i dugotrajnim praćenjem te prevencijom i smanjenjem nesposobnosti za posao. Predložene edukacijske aktivnosti uključuju odgovarajuće vještine za podučavanje, pokretanje i utvrđivanje promjena životnog stila, a odnose se ne samo na pružatelje skrbi već i na osobe s OA i na opću javnost.

### Smjernice Američke akademije ortopedskih kirurga za liječenje bolesnika s osteoartritom koljena

Američka akademija ortopedskih kirurga (American Academy of Orthopaedic Surgeons, skr. AAOS) 2013. je objavila nove smjernice za kliničku praksu za bolesnike s OA koljena (14). Ove smjernice snažno podupiru smanjenje

tjelesne težine u osoba s indeksom tjelesne mase većom od 25 kg/m<sup>2</sup>, kao i provođenje niskointenzivnih aerobnih vježbi. Preporučena je primjena NSAR i tramadola te intraartikularna primjena glukokortikoida, a maksimalna doza paracetamola smanjena je s 4000 mg na 3000 mg na dan, uz opasku da to ne znači preporuku za uzimanje ili neuzimanje paracetamola, jakih opioida ili naljepaka protiv bolova jer su dokazi njihove učinkovitosti inkonkluzivni. Nije razmatrana kombinacija paracetamola i tramadola. Najvažnija promjena prema prethodnim smjernicama je snažna preporuka protiv intraartikularne instilacije hijaluronske kiseline za simptomatski OA koljena. Ove smjernice snažno preporučuju neprimjenu akupunkture, glukozamina i kondroitin sulfata i artroskopiju s lavažom za primarni OA koljena. Objašnjenje autora u vezi s negativnim mišljenjem o viskosuplementaciji jest da jedna metaanaliza četraest studija nije pokazala minimalan klinički važan učinak. U komentaru svojih smjernica autori su naveli kako bi mogla postojati podskupina bolesnika na koje bi intraartikularno primijenjeni hijaluronani mogli povoljno utjecati, ali da prethodni pozitivno intonirani sistematski pregledi nisu uzeli u obzir pristranost u publikiranju, heterogenost među studijama i kliničko značenje rezultata. Objava smjernica izazvala je reakcije stručne javnosti, ponajprije zagovaratelja primjene derivata hijaluronske kiseline, koji su, između ostalog, autorima smjernica zamjerili striktno držanje kriterija minimalno klinički znatnog poboljšanja, koje je osmišljeno kao pomoćni instrument, a ne kao mjerilo za ocjenu u odlučivanju (15).

Grazio S. Preporuke i smjernice za liječenje osteoartritisa

## Smjernice Međunarodnog društva za istraživanje osteoartritisa (OARSI) za nekirurško liječenje osteoartritisa koljena

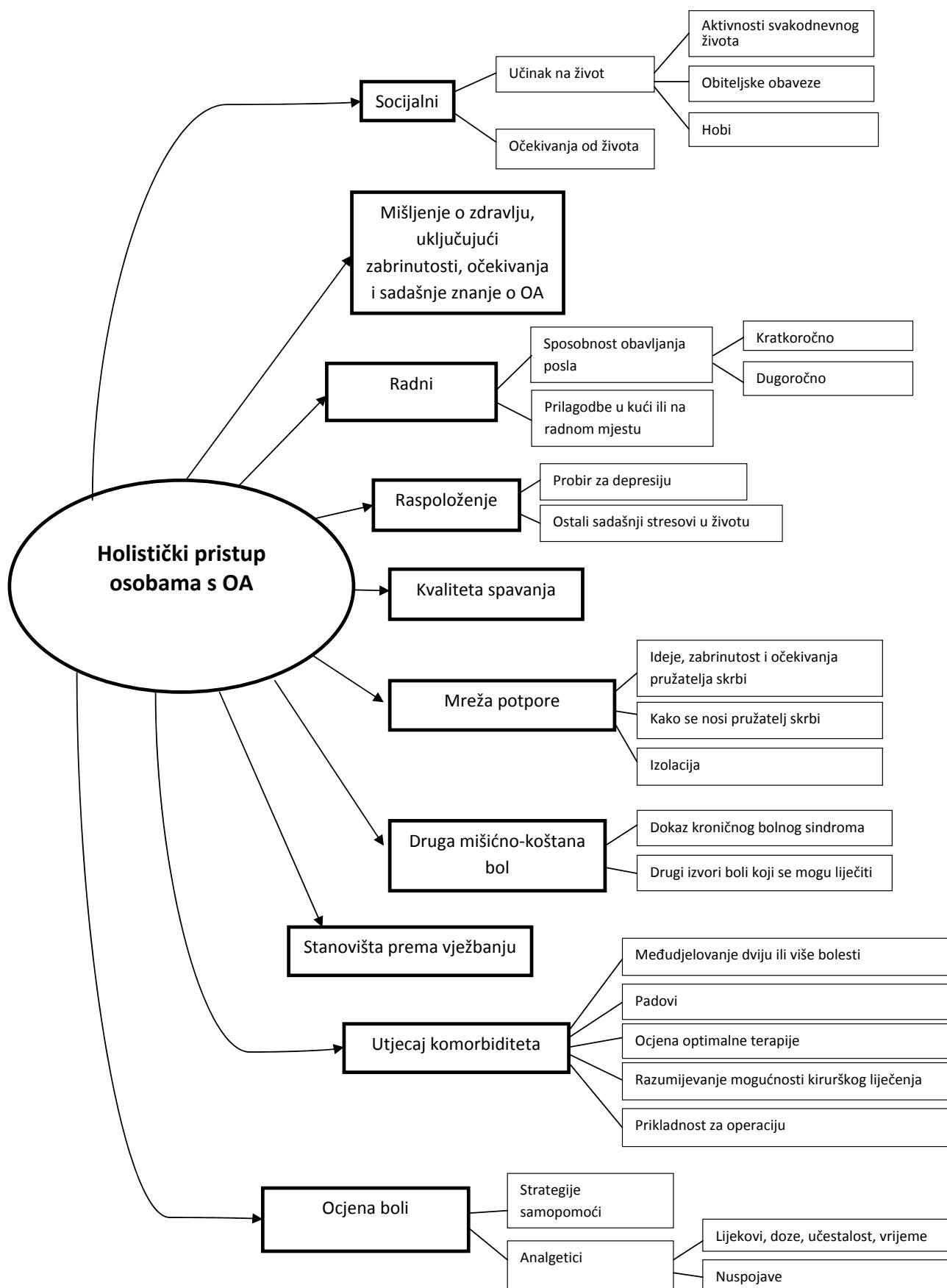
Međunarodno društvo za istraživanje osteoartritisa (engl. Osteoarthritis Research Society International, skr. OARSI) ugledno je stručno društvo koje ima iskustvo u detaljnoj analizi o dokazima učinkovitosti pojedinih metoda liječenja, a u posljednjoj verziji preporuka (prethodne su objavljene 2008. i 2010.) objavljenoj 2014., ovaj put samo za OA koljena, odabrali su „minimalistički“ pristup u kojem su dokazi o učinkovitosti prikazani ukratko i katkad nepotpuno (9). Predložene intervencije su nabrojene abecedno, a preporuka je za pojedinu od njih stupnjevana kao a) primjereno, b) nesigurno i c) neprimjereno (Slika 1). K tomu je dan odnos rizika i dobrobiti na ljestvici od 1 do 10. Bolesnici su podijeljeni po kategorijama s obzirom na to je li bolešću zahvaćeno samo koljeno ili i drugi zglobovi, te imaju li ili nemaju komorbiditete, s tim da su oni s komorbiditetima dodatno podijeljeni na bolesnike s umjerenim i visokim rizikom. Većina metoda liječenja dobila je preporuku „nesigurno“, a mali broj preporuku „primjereno“. Za sve bolesnike s OA koljena kao primjereni preporučene su sljedeće metode: biomehaničke intervencije, intraartikularna primjena glukokortikoida, vježbe (na suhom i u vodi), samopomoći i edukacija, trening jačanja i optimizacija tjelesne težine. Za specifične kliničke podtipove primjereni su: paracetamol, balneoterapija, kapsaicin, primjena pomagala za podupiranje pri hodanju (štap), duloksetin, peroralni NSAR (neselektivni i COX-2 selektivni) i topički NSAR. Za većinu bolesnika s OA koljena, dakle za one starije dobi, s komorbiditetima preporučeni su kao „primjereni“ samo topički NSAR i intraartikularno primjenjeni glukokortikoidi, uz moguću primjenu biomehaničkih intervencija i pomagala za podupiranje pri hodanju (štap). Liječenja nesigurne primjerenosti za specifične kliničke podtipove definirana su za: akupunkturu, nesaponificirane preparate soje/avokada, glukozamin, kondroitin, diacerein, primjenu štaka, intraartikularnu primjenu hijaluronske kiseline, jake opioide (transdermalne i peroralne), divlji šipak (šipurak), TENS i ultrazvuk. Terapije za koje je izglasano da nisu primjereni su rizedronat i elektroterapija (neuromuskularna električna stimulacija). O nekim terapijskim modalitetima se zbog nedostatka dokaza nije raspravljaljalo, npr. injekcijama plazme bogate trombocitima, manualnoj terapiji, patelarnom „tapingu“ i psihosocijalnim intervencijama.

## NICE smjernice Ujedinjenoga Kraljevstva za skrb i liječenje odraslih bolesnika s osteoartritism

Nacionalni institut za izvrsnost zdravstva i skrbi Ujedinjenoga Kraljevstva Velike Britanije i Sjeverne Irske (engl. National Institute for Health and Care Excellence, skr. NICE) među najuglednijim je svjetskim organizacijama koja donosi nacionalne smjernice radi poboljšanja zdravstvene i socijalne skrbi. NICE smjernice za skrb i liječenje odraslih bolesnika s osteoartritismom iz 2014. nova su verzija smjernica iz 2008., a jedine su smjernice za liječenje OA, za koje je postojala intencija algoritamskog pristupa. NICE smjernice, koje inače slijede najbolja načela u metodološkom smislu, nastoje biti sveobuhvatne, a uz kliničke ishode bave se i odnosom troškova i učinkovitosti (11). Temeljene su na snazi dokaza, a u obzir uzimaju korisnosti i štete terapije. U NICE smjernicama je osteoartritis definiran kao bolest koja se klinički dijagnosticira

u osoba iznad 45. godine koje osjećaju bol u zglobu potaknutu fizičkom aktivnošću te nemaju jutarnju zakočenost ili ona traje kraće od trideset minuta. Naravno, u obzir treba uzeti druge moguće uzroke. Nova verzija NICE smjernica bila je usmjerena na nove dokaze u vezi s primjenom paracetamola, etorikoksiba i fiksne kombinacije NSAR i gastroprotektivnog lijeka, uz napomenu da isto mora biti uklopljeno u sveukupne smjernice o liječenju OA. U smjernicama se naglašava holistički pristup ocjeni i liječenju osteoartritisa (Slika 2).

Za većinu domena postoji nekoliko specifičnih elemenata ocjene, a svi oni se ne ocjenjuju u svakog bolesnika, dok za neke bolesnike trebati uzeti u obzir i dodatne domene. Između ostalog ističe se da je važno s bolesnikom usuglasiti plan liječenja, uzeti u obzir komorbiditete, raspraviti odnos dobrobiti i potencijalnih rizika. Osnovno (sržno) liječenje za sve osobe s OA uključuje pristup odgovarajućim informacijama, savjetovanje o aktivnostima i vježbama te intervencije u smislu postizanja optimalne tjelesne težine. Potrebno je osigurati odgovarajuću usmjerenu prema promjenama stila života, kao što su vježbanje, smanjenje tjelesne težine, primjena odgovarajuće obuće i načina hodanja. Programi samopomoći, individualni ili skupni, trebaju imati naglasak na preporučenim osnovnim metodama liječenja, napose vježbanju. Primjena lokalne topoline ili hladnoće trebaju se smatrati dodatkom osnovnom liječenju. Nefarmakološko liječenje odnosi se na vježbanje, kao sržnu intervenciju, koje uključuje lokalno jačanje mišića i opće aerobne vježbe, a treba ga provoditi bez obzira na dob, komorbiditete, jačinu boli ili nesposobnost. Manipulacije i istezanje trebaju se uzeti u obzir i smatraju se dodatkom osnovnom liječenju, posebno za OA kuka. Smanjenje tjelesne težine u osoba prekomjerne tjelesne težine i u pretilih osoba dio je osnovnog liječenja. Elektroterapiju TENS navodi kao metodu koju treba razmotriti kao dodatak osnovnom liječenju. Ne preporučuje se ponuditi bolesnicima preparate glukozamina i kondroitina, a isti je stav i u vezi s akupunkturom. Preporučuje se ponuditi savjete o pomagalima za osobe s OA zglobova nogu, kao što je odgovarajuća obuća, i to je dio osnovnog liječenja, a za one koji imaju biomehaničku zglobovu bol ili nestabilnost treba razmotriti primjenu ortoza / zglobne potpore / uložaka za obuću kao dodatnu terapiju. Također treba razmotriti primjenu pomagala (npr. štap ili dodatka za rukovanje slavinom) kao dodatnu terapiju osnovnom liječenju za osobe s OA koje imaju specifične probleme u aktivnostima svakodnevnog života. Te osobe mogu zatražiti savjet drugih stručnjaka, npr. radnog terapeuta. Od invazivnog liječenja ne preporučuje se artroskopija ili tzv. debridement, osim u pacijenata s jasnom anamnezom mehaničkog „zaključavanja“. Za primjenu farmakološkog liječenja naglašeni su noviji podaci o smanjenoj učinkovitosti paracetamola u usporedbi s onim što se smatra prije i ta se informacija treba uzeti u obzir u kliničkoj praksi pri njegovom propisivanju sve dok se ne provede sveobuhvatan pregled o dokazima farmakološkog liječenja u OA. Ipak, paracetamol se treba razmotriti kao prvi dodatak osnovnom liječenju, a navodi se da može postojati potreba za njegovim redovitim uzimanjem. Paracetamol i/ili topički pripravci NSAR trebali bi se razmotriti prije peroralne primjene neselektivnih NSAR, COX-2 inhibitora ili opioda. U slučaju nedovoljnog učinka paracetamola i topičkih NSAR treba razmotriti dodavanje opioda, s tim da se mora voditi računa o odnosu rizika i



Slika 2. Holistički pristup ocjene osobe s osteoartritisom (OA) prema NICE smjernicama (prilagođeno prema referenci br. 11)  
 Figure 2 Holistic assessment of a person with osteoarthritis (OA) according to NICE guidelines (adapted from reference No. 11)

dobrobiti, a posebno u starijih osoba. Topičko se liječenje NSAR treba razmotriti za OA koljena ili šaka, a topički kapsaicin kao dodatno liječenje osnovnom osteoartritisu koljena i šaka. Rubefacijente se ne preporučuje ponuditi bolesnicima s OA. U slučaju nedovoljne učinkovitosti paracetamola ili topičkih NSAR na bol treba razmotriti njihovu zamjenu, dodavanje NSAR/COX-2 inhibitora, i to u najnižoj učinkovitoj dozi. U primjeni neselektivnog NSAR ili COX-2 inhibitora treba propisati IPC, uz odabir onoga s najnižom cijenom. Svi peroralni NSAR/COX-2 inhibitori imaju slične učinke, ali se razlikuju u potencijalnim gastrointestinalnim, jetrenim ili kardiorenalnim nuspojavama. Zbog toga treba uzeti u obzir individualne razlike, npr. dob bolesnika, koje treba odgovarajuće procijeniti i pratiti. Ako osoba s OA treba uzimati nisku dozu acetilsalicilne kiseline, u slučaju nedostatne analgezije treba razmotriti primjenu nekoga drugog lijeka prije zamjene ili dodavanja neselektivnog NSAR ili COX-2 inhibitora (s IPC). Primjenu intraartikularnih injekcija glukokortikoida treba razmotriti kao dodatak osnovnom liječenju radi smanjenja bolova u osoba s OA, koje imaju umjerenu do jaku bol. Ne preporučuje se ponuditi bolesnicima intraartikularne injekcije hijaluronana u liječenju OA. Upućivanje na eventualni kirurški zahvat na zglobove moguće nakon što su bolesniku ponuđene barem osnovne (nekirurške) metode liječenja. Bolesnika o tome treba informirati, kao i raspraviti o: dobrobitima i rizicima kirurškog zahvata i mogućim posljedicama u slučaju ne poduzimanja kirurškog zahvata, o oporavku i rehabilitaciji nakon kirurškog zahvata, o tome kakav će biti utjecaj endoproteze na bolesnikov život i kako je organiziran put skrbi u lokalnom području. Temelj za takvo upućivanje jest rasprava između bolesnika, liječnika koji ga upućuje i kirurga prije negoli uporaba upitnika /alata sa svrhom prioritizacije. Upućivanje bolesnika na kirurško liječenje treba razmotriti ako postoje zglobni simptomi (bol, zakolenost i smanjena funkcija) koji znatno utječu na kvalitetu života i refrakterni su na nekirurško liječenje. Upućivanje na eventualan kirurški zahvat treba učiniti prije negoli su nastupili produljeno i uznapredovalo smanjenje funkcije i snažna bol. Čimbenici specifični za bolesnika, kao što su dob, spol, pušenje, debljina i komorbiditeti, ne bi trebali biti prepreke za upućivanje bolesnika kirurgu. Praćenje i ocjena stanja bolesnika sa simptomatskim OA mora se dogovoriti u suradnji sa samim bolesnikom, a uključuje: praćenje simptoma i ocjenu učinka na njegove svakodnevne aktivnosti i kvalitetu života, praćenje dugoročnog tijeka bolesti, raspravu s bolesnikom o poznavanju svojega stanja, o zabrinutosti koje imaju, osobnim preferencijama i njihovoj dostupnosti zdravstvenih servisa, ocjeni učinkovitosti i podnošljivosti liječenja te podržavanju samoliječenja. Potrebno je razmotriti jedanput godišnje nešto od sljedećeg: neugodnu zglobnu bol, simptome na više od jednog zglobova, više od jedan komorbiditet i redovito uzimanje lijekova za OA. Ukažana je potreba za dalnjim istraživanjima liječenja vrlo starih osoba s OA, kombiniranog liječenja osteoartritisa, liječenja uobičajenih prezentacija OA s vrlo malo dokaza (npr. bol u više zglobova, OA stopala), biomehaničkih intervencija u liječenju OA te liječenja koja mijenjaju strukturu zglobova. Zaključno, osim osnovnih intervencija (edukacije, vježbi i gubitka na tjelesnoj težini) malo je terapijskih modaliteta s niskim, ako uopće ikakvim stupnjem prioriteta. Ograničenja NICE

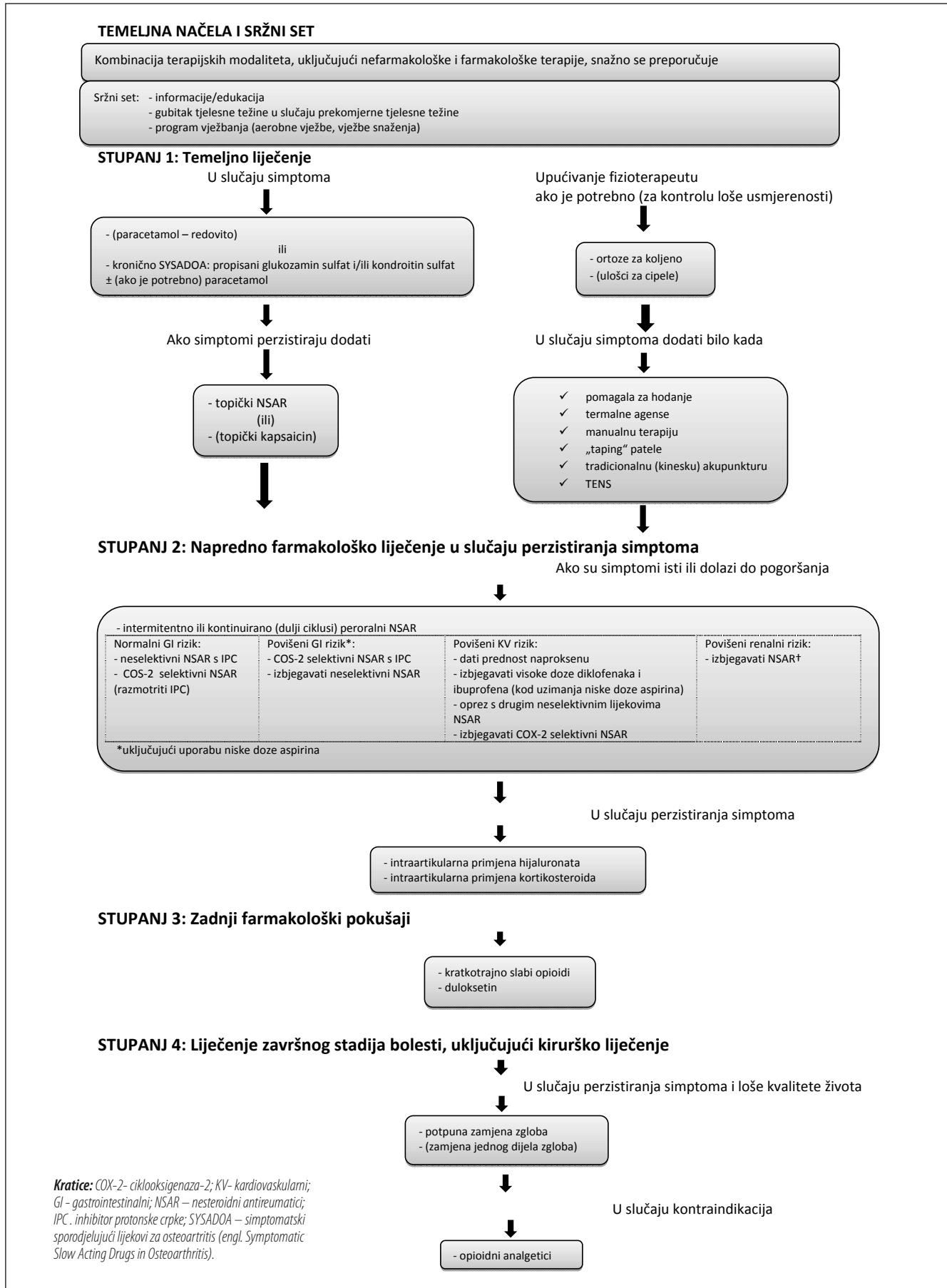
smjernica u njihovojoj eventualnoj općoj primjeni je da nisu uzeti u obzir svi lijekovi, već samo oni registrirani u Ujedinjenom Kraljevstvu i oni koje je platilo zdravstveno osiguranje.

### Preporuke (algoritam) za liječenje osteoartritisa koljena u Europi i međunarodne radne skupine Europskog društva za kliničke i ekonomski aspekte osteoporozu i osteoartritisa (ESCEO)

Radi sintetiziranja europskih preporuka i prilagodbe globalnih smjernica njihovojoj većoj primjenjivosti Europsko društvo za kliničke i ekonomski aspekte osteoporozu i osteoartritisa (engl. skr. ESCEO) načinilo je preporuke u formi algoritma koji bi u kliničkoj praksi bio virtualno koristan u svim zemljama (16). Temeljna načela sastoje se u kombinaciji nefarmakoloških i farmakoloških oblika liječenja s osnovnim setom početnih mjera, poput informacija o edukaciji/pristupu, smanjenju tjelesne težine ako je prekomjerna i odgovarajućem programu vježbanja. Nakon toga razvijena su četiri višenačinska programa (slika 3).

Stupanj 1 sastoji se od temeljne terapije, nefarmakološke (upućivanje fizioterapeutu u smislu terapije ponovnog uspostavljanja pravnih funkcionalno-anatomskih odnosa i postupnog uvođenja ostalih fizioterapijskih intervencija) ili farmakološke. Farmakološka se sastoji od kontinuirane primjene simptomatskih sporodjelujućih lijekova (engl. *Symptomatic Slow-Acting Drugs*, skr. SYSA DOA), npr. glukozamin sulfata i/ili kondroitin sulfata, prema potrebi s paracetamolom, uz dodatak topičkih NSAR u bolesnika u kojih simptomi perzistiraju. Tu se primjenjuje i navedeni osnovni set mjera. Tijekom prvog stupnja postoji potreba za boljom karakterizacijom primjene paracetamola kao početne farmakološke intervencije s obzirom na ograničenu učinkovitost i neke nedavne zabrinutosti zbog nuspojava, pa radna skupina predlaže da paracetamol ostane lijek „izlaza“ (engl. *rescue*) tijekom osnovnog liječenja lijekovima iz skupine SYSA DOA, uz napomenu da ti lijekovi moraju biti specifično propisani lijekovi, odobreni u Europi i drugdje, i jedini su proizvodi koje radna skupina preporučuje na temelju snažnih kliničkih dokaza poput sigurnosti i moguće dodatne dobrobit tijekom primjene u ranoj fazi bolesti (17,18). Topički NSAR se mogu primijeniti radi dodatne analgezije s obzirom na njihov kratkotrajni simptomatski učinak sličan onome oralnih NSAR i njihov dobar sistemski sigurnosni profil. Tijekom prvog stupnja potrebno je provoditi odgovarajuće nefarmakološko liječenje i dodavati ga povremeno tijekom provođenja kroz algoritam liječenja sukladno odgovoru bolesnika.

Stupanj 2 se sastoji od naprednoga farmakološkog liječenja bolesnika koji imaju perzistentne simptome, a u središtu takvog liječenja je peroralna primjena COX-2 selektivnih inhibitora. Izbor između selektivnih i neselektivnih NSAR se temelji na prisutnosti konkomitantnih čimbenika rizika, a intraartikularni glukokortikoidi ili hijaluronani su sljedeći korak ako smanjenje simptoma nije dovoljno. Unatoč nedovoljno jasnoj razlici u izravnoj usporedbi između peroralnih NSAR, SYSADOA ili topičkih NSAR radna skupina vjeruje da bi peroralni NSAR mogli biti učinkovitiji u bolesnika s težim simptomima bolesti. Jednako tako pregledane su najvažnije nuspojave pa je zaključeno da peroralni NSAR ne bi trebali biti



Slika 3. Algoritam liječenja kod OA koljena prema preporukama Europskog društva za kliničke i ekonomski aspekte osteoporoze i osteoartrita (ESCEO) (prilagođeno prema referenci br. 16)

Figure 3. Knee osteoarthritis treatment algorithm according to the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) (adapted from reference No. 16).

primjenjeni dugotrajno, već povremeno ili kontinuirano u duljim ciklusima liječenja. Nadalje, sigurnosni podaci doveli su do drukčijeg načela odabira COX-2 selektivnosti, ovisno o gastrointestinalnom, kardiovaskularnom, odnosno renalnom riziku. Hijaluronska kiselina i glukokortikoidi bili su istraživani u bolesnika u kojih nije bila učinkovita prethodna analgetska ili protuupalna terapija. Obje se vrste lijekova mogu razlikovati u jačini i trajanju učinka koji je jači, ali traje kraće kod intraartikularno primjenjenih glukokortikoida (nekoliko tjedana kod pojedinačne injekcije) u usporedbi s hijaluronanima čiji je učinak manje izražen (i kontroverzni), ali traje do šest mjeseci (nakon 1 do 3 tjedna instilacije).

Stupanj 3 zadnji je farmakološki pokušaj prije kirurškog liječenja, a sastoji se od primjene slabih opioidnih analgetika i drugih centralno djelujućih analgetika kao što je duloksetin, čiji je djelomičan učinak pokazan u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje, a uz umjereni učinak treba uzeti u obzir nuspojave koje mogu dovesti do češćeg odustajanja od liječenja i znatnog morbiditeta. Krajnji, 4. stadij liječenja odnosi se na završnu fazu bolesti, što uključuje „klasične“ (jake) opioide kad je operacija kontraindicirana ili kirurško liječenje.

Predloženi algoritam liječenja temeljen je na dokazima, s tim da je glavno ograničenje nedostatak odgovarajućih kliničkih studija radi određivanja prioritizacije. Ipak, radna skupina ESCEO-a vjeruje da su dokazi iz standardnih studija dovoljni da bi se moglo predložiti određeno liječenje na pojedinom stupnju algoritma. Dakle, smjernice ESCEO-a prvi su pokušaj stvaranja smjernica na temelju kombinacija ili višenačinskom liječenju, a upravo je individualizirani i višenačinski terapijski pristup poželjan u smanjenju boli i poboljšanju funkcije u ovih bolesnika. Lijekovi koji nisu uključeni u algoritam su bisfosfonati zbog neučinkovitosti rizedronata u fazi III kliničke studij (unatoč pozitivnim promjenama nekih biljega) (19), kao ni mišićni relaksansi zbog nedostatka odgovarajućih kliničkih studija u OA.

### Najnovije spoznaje

Među rezultatima radova koji su objavljeni nakon naveđenih smjernica, koji bi mogli utjecati na konačnu odluku o načinima liječenja bolesnika s OA, vrijedno je istaknuti nekoliko nefarmakoloških i farmakoloških studija.

U dugotrajnom praćenju randomiziranoga kontroliranog istraživanja o kombinaciji vježbi i edukacije u odnosu na samu edukaciju u bolesnika s OA kuka Svege i suradnici utvrdili su da u kumulativnom razdoblju od šest godina kombinirana terapija može smanjiti potrebu za ugradnjom potpune endoproteze kuka za 44 % (20). Callaghan i suradnici su na uzorku od 126 bolesnika u dobi od 40 do 75 godina koji su imali OA patelofemoralnog zgloba istražili učinak koljenske ortoze primijenjene tijekom šest tjedana i ustanovili smanjenje boli, ali i smanjenje edema kosti vidljivo na magnetskoj rezonanciji (21). Dva je vrijedna rada potrebno posebno izdvojiti u vezi s učincima nefarmakoloških mjera kod OA šaka. U randomiziranom kontroliranom istraživanju Henninga i suradnika autori su usporedili kombinaciju terapijskih vježbi i edukacije u odnosu na samu edukaciju te su našli znatno veće poboljšanje u kombiniranoj skupini glede performansa aktivnosti, snage stiska šake, boli i umora (22). U drugom su randomiziranom istraživanju Dziedzic i

suradnici bolesnike s OA šaka podijelili u četiri skupine: 1. letak i savjet, 2. provođenje zaštite zglobova, 3. vježbe za šaku i 4. zaštita zglobova i vježbe za šake. Rezultati su pokazali da je zaštita zglobova učinkovita intervencija u srednjoročnom praćenju (tri i šest mjeseci) (23). U najnovijem sistematskom pregledu i (18 istraživanja) metaanalizi (14 istraživanja) pokazano je da TENS u bolesnika s OA koljena znatno smanjuje bol u odnosu na placebo, dok nije bilo razlike u funkciji (mjereno WOMAC upitnikom), kao ni u stopi odustajanja od terapije zbog bilo kojeg uzroka (24).

Jedno od najkontroverznijih područja u liječenju OA je primjena gukozamin i kondroitina. U posljednje dvije godine objavljene su tri veće studije u kojima je proučavan njihov utjecaj. Martel-Pelletier i suradnici proučavali su strukturne promjene (radiološki mjereno gubitkom širine zglobnog prostora) i volumen hrskavice (mjereno MR) na uzorku od šest stotina bolesnika s OA koljena, koji su dvadeset četiri mjeseca uzimali konvencionalne lijekove, glukozamin/kondroitin sulfat ili oboje (25). Bez obzira na uzimanje ili neuzimanje analgetika/NSAR bolesnici koji su uzimali glukozamin/kondroitin imali su manje izraženo smanjenje volumena hrskavice u medijalnom dijelu koljena, mjereno kvantitativnom magnetskom rezonancijom, što je bilo izraženije u skupini s manjim suženjem zglobnog prostora, dakle u onih s umjerenom teškom bolešću.

Hochberg i suradnici su u multicentričnoj dvostrukoj slijepoj studiji usporedili učinkovitost i sigurnost kombinacije kondroitin sulfata (engl. skr. CS), 400 mg i glukozamin hidroklorida (engl. skr. GH), 500 mg tri puta na dan u odnosu na celekoksib (200 mg) jedan put na dan u bolesnika s OA koljena i srednjom do jakom boli (26). Bolesnici su mogli uzimati paracetamol kao „izlazni“ lijek, ali ne 24 sata prije evaluacije. Na uzorku od 606 bolesnika je nakon šest mjeseci liječenja nađena usporediva učinkovitost kombinacije CS+GH s celekoksibom u smanjenju boli, zakočenosti, funkcionalnih ograničenja i oteklina/izljeva u zglob. Najnovija subanaliza te studije prezentirana na OARSI kongresu 2015. upućuje na to da je kombinacija kondroitin sulfata i glukozamin hidroklorida učinkovitija u smanjenju biomarkera Coll2-, peptidnog sastojka kolagena tipa II, u odnosu na celekoksib, napose u bolesnika s uznapredovalim stupnjem bolesti (stupanj III prema Kellgren-Lawrenceu), u bolesnika sa sinovitisom, koji uključuje barem jedan zadebljani zglob ili događaj zglobnog izljeva, u bolesnika koji imaju dobar odgovor prema OMERACT-OARSI kriterijima ili u bolesnika koji imaju niži stupanj boli na WOMAC ljestvici (27). Ipak, mora se imati na umu da je riječ o studiji koja nije bila dvostruko slijepa i da je korišten glukozamin hidroklorid za koji ni u jednoj studiji nije pokazan pozitivan učinak za razliku od sulfatne soli. Treća studija o glukozaminu i kondroitinu je ona Fransena i suradnika koji su u dvostruko-slijepom randomiziranom istraživanju 605 bolesnika s uglavnom početnim OA koljena usporedili učinak pripravaka glukozamina (1500 mg/dan) i/ili kondroitina (800 mg/dan) u odnosu na placebo na suženje zglobnog prostora (28). Nakon dvije godine praćenja i usklađenja u odnosu na ostale čimbenike bolesnici koji su uzimali kombinaciju glukozamina i kondroitina imali su znatno manje izraženo suženje širine zglobnog prostora u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. U svim je skupinama nađeno

Grazio S. Preporuke i smjernice za liječenje osteoartritisa

smanjenje boli koje na kraju istraživanja nije bilo statistički važno, uz napomenu da su bolesnici mogli dodatno uzimati analgetike/NSAR. Jedna od glavnih poteškoća u usporedbi studija su njihovi različiti nacrti, različita čistota primijenjenih preparata/lijejkova i dr.

Nova metoda liječenja OA koja je zainteresirala stručnu javnost je autologno primijenjena plazma bogata trombocitima, kojom se potiče aktivnost različitih čimbenika rasta. Iako nije sasvim jasan mehanizam djelovanja ovog oblika liječenja, recentni sistematski pregled i metaanaliza pokazali su njezinu superiornost u odnosu na placebo (ograničeni dokazi) ili hijaluronane (umjereni dokazi), uz napomenu visokog rizika pristrandosti studija (29). Nije jasno koliko se često trebaju primjenjivati ove injekcije,

ali dosadašnja iskustva govore o razmacima između šest i dvanaest mjeseci.

Zaključno, OA je multifaktorijalna bolest koja uključuje biokemijske, metaboličke, endokrino-loške i upalne čimbenike koji mogu biti modificirani s dobi, spolom, naslijednim čimbenicima i biheviorijalnim utjecajima (30,31). Liječenje osteoartritisa mora biti višenacionalno i interdisciplinarno, a novija istraživanja upućuju na mogućnost personalizirane terapije (32). Liječenje ove prevalentne bolesti u svakodnevnom radu mora se provoditi ponajprije na medicinskim dokazima, pri čemu nam mogu pomoci biti smjernice i preporuke, a u slučaju nedostatnih dokaza mišljenje stručnjaka, odnosno iskustava kliničke prakse.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

1. Grazio S. Osteoarthritis – epidemiologija, ekonomski aspekti i kvaliteta života. *Reumatizam*. 2005;52:21-9.
2. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA , Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1270–85.
3. Grazio S, Ćurković B, Vlak T i sur. Dijagnostika i konzervativno liječenje križobolje: pregled i smjernice Hrvatskog vertebrološkog društva. *Acta Med Croat*. 2012;66:259-94.
4. Jordan KM, Arden NK, Doherty M i sur. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–55.
5. Hochberg MC, Altman RD, April KT i sur. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*. 2012;64:465–74.
6. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G i sur. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:981–1000.
7. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G i sur. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137–62.
8. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW i sur. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative up date of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476–99.
9. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i sur. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–88.
10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guidelines for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008.
11. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline CG177; 2014.
12. Grazio S, Ćurković B, Babić-Naglić Đ i sur. Smjernice Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena. *Reumatizam*. 2010;57(1):36-47.
13. Fernandes L, Hagen KB, Johannes Bijlsma WJ i sur. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1125–35.
14. Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL i sur. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:1885-6.
15. Bannuru RR, Vaysbrott EE, McIntyre LF. Did the American Academy of Orthopaedic Surgeons osteoarthritis guidelines miss the mark? *Arthroscopy*. 2014;30:86-9.
16. Bruyère O, Cooper C, Pelletier Jean-Pierre i sur. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:253–63.
17. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC i sur. Long- term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357:251–6.
18. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2113–23.
19. Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P i sur. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3494–507.
20. Svege I, NordslettenL, Fernandes L, Risberg MA. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:164–69.
21. Callaghan MJ, Parkes MJ, Hutchinson CE i sur. A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1164–70.
22. Hennig T, Hæhre L, Tryving Hornburg V, Mowinckel P, Sauar Norli E, Kjeken I. Effect of home-based hand exercises in women with hand osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1501–8.

## Grazio S. Preporuke i smjernice za liječenje osteoartritisa

23. Dziedzic K, Nicholls E, Hill S i sur. Self-management approaches for osteoarthritis in the hand: a  $2\times 2$  factorial randomised trial. Ann Rheum Dis. 2015;74:108–18.
24. Chen LX, Zhou ZR, Li NY i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with knee osteoarthritis: evidence from randomized controlled trials. Clin J Pain 2015 Mar 23. [Epub ahead of print].
25. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F i sur. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. Ann Rheum Dis. 2015;74:547–56.
26. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J i sur. u ime MOVES istraživačke grupe. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicenter, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus placebo. Ann Rheum Dis. 2015. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206792 [Epub ahead of print].
27. Henrotin Y, Arden N, Berenbaum F i sur. Combined chondroitin sulfate and glucosamine is more efficient than Celebrex in reducing serum levels of COL2-1, a cartilage degradation biomarker, in patients with severe oa: results from a randomized, double-blind, multicentric clinical trial. OARSI World Congress of Osteoarthritis, 30.04.-03.05.2015., Seattle, SAD, poster br. 107.
28. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L i sur. u ime LEGS studijske suradne grupe. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. Ann Rheum Dis. 2015;74:851–8.
29. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports. 2015;49:657–72.
30. D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. Orthopedics. 2005;28(Suppl 2):s201-s205.
31. Kosor S, Grazio S. Patogeneza osteoartritisa. Med Jad. 2013;43:33–45.
32. Grazio S. Pathways of pain and possibility of personalized therapy in osteoarthritis. Fiz Rehabil Med. 2012;24(Suppl 1):20–2.

# OSTEOARTRITIS – I VJEŽBE DJELUJU KAO LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU TIJEK BOLESTI?

## OSTHEOARTHRITIS – EXERCISE AS A DISEASE-MODIFYING DRUG (DMARD)?

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Adresa za dopisivanje:

**Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić**

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Stržića 3, 51 000 Rijeka

tel: 051 407 120, fax: 051 407 242

e-mail: fizikalna@kbc-rijeka.hr

Zaprmljeno: 13. 09. 2015.

Prihvaćeno: 20. 09. 2015.

### Sažetak

Cilj ovog preglednog rada jest predstaviti vježbu kao nefarmakološku metodu liječenja osteoartritisa (OA) kroz preporuke i smjernice dobre kliničke prakse o djelovanju vježbe na bol i funkciju zglobova te odgovoriti na pitanje može li se vježba koristiti u modifikaciji procesa OA.

Kroz pregled literature najveći broj smjernica dobre kliničke prakse objavljen je za liječenje OA koljena, kuka i šaka, s obzirom na to da su ove tri zglobne razine s najvećom prevalencijom OA u osoba starije dobi.

Opće preporuke za izbor vježbi kod starijih osoba i osoba s kroničnim bolestima s OA su aerobni trening srednjeg intenziteta i progresivni trening snaženja glavnih mišićnih grupa, s visokom učinkovitosti u smanjenju bolnog podražaja i poboljšanja funkcije.

Kombinacija dijete i vježbe daje bolje rezultate u učinkovitosti na smanjenje boli i poboljšanje funkcije, nego samo vježba.

S obzirom na to da su brojne studije potvrđile postojanje proupalnih citokina u serumu kod bolesnika s OA, dokazano je da vježba pokazuje antiupalni učinak upravo dajući na medijatore upale.

Nadalje, kako je debljina rizični čimbenik za razvoj OA, i dio metaboličkog sindroma, također je dokazano da je vježba najučinkovitija nefarmakološka metoda u liječenju metaboličkog sindroma i debljine, a dijetalnim programom i vježbom zajedno postižemo bolje protuupalne, analgetiske i funkcione učinke, nego dijetom i vježbom pojedinačno.

Zaključak. Vježba je ključna metoda nefarmakoloških mjeri liječenja OA. I aerobne vježbe i vježbe snaženja su učinkovite u smanjenju bola i poboljšanju funkcije.

S obzirom da je OA kronična bolest niskog intenziteta upale, jedan od efekata vježbe koji se u posljednje vrijeme istražuje jest smanjenje razine serumskih proupalnih citokina i povećanje serumskih protuupalnih citokina. No, nažalost, ne postoji velik broj studija koje evaluiraju protuupalne učinke vježbe u OA, a iako su rezultati obećavajući, još uvijek su nedosljedni zbog raznih ograničavajućih faktora u metodologiji studija.

**Ključne riječi:** bol, citokini, funkcija, osteoarthritis, vježba.

### Abstract

The objective of this review is to present evidence-based recommendations and guidelines for exercise as a non-pharmacological management of osteoarthritis (OA), as well as regarding the effects of exercise on pain and function. The review also aims at providing the answer to the question whether exercise might be useful as a disease-modifying anti-rheumatic drug.

A literature survey shows that the majority of recommendations were published for knee, hip, and hand OA, because the estimated prevalence of OA in elderly people is the highest in these three joint levels.

The general recommendations for the selection of exercises in older people and chronically ill persons with knee OA are aerobic moderate-intensity training and progressive strength training involving the major muscle groups, with high-quality research evidence corroborating pain reduction and improved physical function. A combination of diet and exercise results in less knee pain and better function than each of the methods implemented separately.

In view of the fact of multiple studies demonstrating that serum cytokine levels, which are markers of chronic low-grade inflammation, are elevated in OA, it has been proven that regular exercise has an anti-inflammatory effect

on mediators of inflammation. Furthermore, since obesity is known to be a part of metabolic syndrome and a risk factor in the development of OA, it has been established recently that exercise may be considered as the most effective non-pharmacological tool for the treatment of metabolic syndrome and obesity. By introducing a program combining diet and exercise, better anti-inflammatory, analgesic, and functional effects have been achieved than by diet or exercise individually.

Conclusion. Exercise is the cornerstone non-pharmacological method in the management of OA. Both aerobic and strengthening exercises have been found to be effective in terms of decreasing pain and improving function. Considering the fact that OA is a chronic low-grade inflammatory disease, one of the recently investigated exercise effects is a decrease of serum pro-inflammatory cytokine levels and an increase of anti-inflammatory cytokines. Unfortunately, due to the absence of a larger number of studies on the anti-inflammatory effects of exercise, the existing results, although promising, may still be inconsistent because of the various limitations in the research methodologies.

**Keywords:** cytokines, exercise, function, osteoarthritis, pain.

## Uvod

Osteoartritis (OA) je jedna od najčešćih kroničnih bolesti, sa prevalencijom u općoj odrasloj populaciji od 11 % i prevalenciji od 24 % za OA kuka i koljena. OA je najčešći uzrok onesposobljenosti jer bolni zgrob postaje znatno ograničenje u aktivnostima dnevnog života i participaciji u društvu. S očekivanim produljenjem životnog vijeka, očekuje se sve veći broj ljudi s teškim oblikom OA (1). S obzirom na to da OA ima snažno djelovanje na osobni i socijalni život pojedinca, javila se potreba za preporukama o postupcima liječenja baziranim na konsenzusu multidisciplinarnih grupa stručnjaka. Posljednjih godina objavljeno je mnogo kliničkih smjernica i preporuka za liječenje i postupanje s bolesnicima s OA.

Međunarodne preporuke za liječenje OA dijele se u tri glavne kategorije: nefarmakološko liječenje, farmakološko liječenje i operacijsko liječenje (1). Brojni čimbenici utječu na izbor pojedinih metoda liječenja OA te se preporučuje primjena nefarmakoloških i farmakoloških metoda zajedno, a ne princip monoterapije. Među metodama liječenja ključni elementi ne-farmakološkog liječenja uz vježbu su edukacija bolesnika te smanjenje utjecaja mehaničkih faktora (npr. gubitak težine kod adipoznih ljudi). Navedeno je usko povezano i uz uspješnost vježbe kao nefarmakološke metode liječenja (2).

## Vježba kao nefarmakološka metoda liječenja u OA

U ovome preglednom radu bit će sažeti principi kliničkih smjernica i preporuka za vježbe kao jedne od nefarmakoloških metoda liječenja u OA, s prikazom rezultata baziranih na dobroj kliničkoj praksi. S obzirom na to da se OA najčešće manifestira kao OA koljena, kuka i šaka, u ovom radu bit će obuhvaćene smjernice liječenja OA za ove navedene tri zglobne razine. Još jedan razlog zašto su odabrane ove tri zglobne razine jest i u činjenici da pregledavajući literaturu najveći broj smjernica OA odnosi se upravo na koljeno i kuk te vrlo malo na zglobove šake. Nisu pronađene smjernice liječenja za bolni vrat i križa. Osnovna filozofija dobre kliničke prakse bazirane na dokazima jest odrediti kliničke postupke uvezvi u obzir rezultate vodećih istraživanja, najčešće randomiziranih kliničkih studija i sistematičnih revija, no ne zanemarivo iskustvo i mišljenje stručnjaka i bolesnika o pojedinoj opciji liječenja. Sve tri komponente kliničke prakse jednak su vrijedne i zajedno čine dobru kliničku praksu (2).

Sve kliničke smjernice u OA bazirane su na dokazima koji se mjeru biomarkerom veličine učinka (effect size - ES) i 95 % intervalu pouzdanosti (confidence interval - CI) u usporedbi s placeboom ili kontrolnom skupinom. ES kao vrijednost nema mjernu jedinicu i usporediva je s ostalim intervencijama. Klinički učinak ES od 0,2 je mali, ES od 0,5 je srednji i ES od 0,8 veliki (2).

Skupine multidisciplinarnih međunarodnih stručnjaka (reumatologa, ortopeda, fizijatara, obiteljskih liječnika) iz raznih međunarodnih društva (European Ligue Against Rheumatism - EULAR, American College of Rheumatology - ACR, Osteoarthritis Research Society International - OARSI, National Institute for Health and Care Excellence - NICE, American Academy of Orthopaedic Surgeon - AAOS) objavili su svoje smjernice u liječenju OA, neki posebno za OA koljena, kuka i šaka, a neki objedinjeno za sve tri zglobne etaže. Također su u Cochranovoj biblioteci objavljene Cochranove revije o vježbama u OA kuka i

koljena. Iako postoje neke razlike između smjernica, postoji dobra zajednička suglasnost oko principa liječenja i selekcije glavnih oblika liječenja.

Glavni ciljevi liječenja vježbom su: bolesnikova edukacija, smanjenje boli, optimizacija funkcije i korisna modifikacija procesa OA (2).

Opće preporuke za doziranje vježbi i progresiju intenziteta vježbi kod starijih osoba i kod osoba s kroničnim bolestima su aerobni trening srednjeg intenziteta koji traje barem 30 minuta dnevno i progresivni trening snaženja glavnih mišićnih grupa najmanje dva puta tjedno srednjeg do jakog intenziteta (60 do 80 % maksimuma jednog ponavljanja) u seriji od 8 do 12 ponavljanja (1).

Prije nego što se započne s osvrtom na preporučene vrste vježbi kod OA koljena i kuka, svakako treba napomenuti da, iako vježbe smanjuju bol kod OA kuka, postoji sveukupni manjak informacija dobre kliničke prakse koje podupiru učinak vježbe u OA kuka. Stoga razina dokaza za različite vježbe kod OA kuka ne može biti prikazana (1,3,4).

Međutim, preporuke za određene vrste vježbi kod OA koljena imaju visoku razinu znanstvene potvrde i u više smjernica one imaju snažnu snagu preporuke za smanjenje boli i poboljšanje funkcije (EULAR, 2015.; OARSI, 2014.; AAOS, 2014.; NICE, 2014.; ACR, 2012.) (1,5-8). Također, u Cochranovoj reviji koja govori o vježbama kod OA koljena, vježbe imaju visoku razinu učinkovitosti u smanjenju boli i srednju razinu učinkovitosti u poboljšanju funkcije kratkoročno nakon vježbanja, ali malu razinu učinkovitosti dugoročno dva do šest mjeseci nakon prestanka vježbanja. U istoj reviji od nuspojava registrirani su bolovi u koljenu i križima, no nisu registrirane ozbiljne nuspojave (9). Rezultati za učinak vježbe na kvalitetu života su nedosljedni (1).

Glavne vrste vježbi koje se preporučuju kod OA koljena jesu specifične vježbe snaženja natkoljenog mišića, te vježbe snaženja mišića donjeg ekstremiteta i dokazano je da one učinkovito smanjuju bol (m.q. ES za bol 0,29; 95 % CI 0,06 do 0,51; mišići donjeg ekstremiteta ES za bol 0,53; 95 % CI 0,27 do 0,79) te da također učinkovito poboljšavaju funkciju (m.q. ES za funkciju 0,24; 95 % CI 0,06 do 0,42; mišići donjeg ekstremiteta ES za funkciju 0,58; 95 % CI 0,27 do 0,88) (1). U literaturi, vježbe snaženja kod bolesnika s OA koljena opisane su kao izotonische vježbe, dok su istraživanja na izometričnim vježbama rijetka. Vježbe snaženja mišića kuka su također loše evaluirane kod bolesnika s OA kuka. Međutim, kod bolesnika sa medijalnim tibiofemoralnim OA koljena, vježbe snaženja mišića kuka smanjuju bol i poboljšavaju funkciju (1).

Aerobni trening (hodanje) je učinkovit u smanjenju boli (ES za bol 0,48; 95 % CI 0,13 do 0,43) i u poboljšanju funkcije (ES za funkciju 0,35; 95 % CI 0,11 do 0,58) kod bolesnika s OA koljena (1).

Klinički dokazi za miješane programe vježbanja, uključujući vježbe snaženja, aerobne vježbe i vježbe istezanja u bolesnika s OA koljena su proturječni. Nijedan tip vježbanja nije dokazano bolji od drugog (1). Grupa EULAR-ovih stručnjaka konsenzusom je zaključila da se miješani programi ipak preporučuju. Međutim, posebno je naznaceno da se kod miješanih programa mogu očekivati slabiji rezultati što se tiče snage, aerobnog kapaciteta i opseg-a pokreta, te da oni mogu biti manje učinkoviti nego fokusirani programi (1).

Sljedeća preporuka jest da se u početku preporučuju programi koji su individualno nadgledani, ali dugoročno je preporuka da se programi integriraju u aktivnosti svakodnevnog života. Dvanaest i više direktno superviziranih posjeta imaju bolji krajnji učinak nego manji broj sastanaka osvrćući se na smanjenje boli (ES 0,46; 95 % CI 0,32 do 0,60 vs. ES 0,28; 95 % CI 0,16 do 0,40, p=0,03) i poboljšanje funkcije (ES 0,45; 95 % CI 0,29 do 0,62 vs. ES 0,23; 95 % CI 0,09 do 0,37, p=0,02) (1).

Također treba uzeti u obzir da su istraživanja o učinkovitosti tai chi vježbi i joge u porastu. Iako razina dokaza nije na razini kontroliranih studija i sistematičnih revija, tai chi je učinkovit u smanjenju boli u bolesnika s OA koljena i kuka, s ES od 0,28-1,67 u smjernicama EULAR-a iz 2013. godine (1), dok iste vježbe u smjernicama ACR-a iz 2012. imaju uvjetnu preporuku (7). Isto tako, u radu Wayna i suradnika dokazuje se učinkovitost tai chi vježbanja na ravnotežu i na smanjenje rizika od pada (10). Nadalje, jedna randomizirana kontrolirana studija proučavala je sigurnost vježbanja tai chija gdje se zaključuje da nisu prijavljene ozbiljne nuspojave vježbanja osim prijavljene blage mišićno-koštane boli. No zbog lošeg i nedosljedna prijavljivanja nuspojava postoje ograničenja u zaključku da je navedena metoda potpuno sigurna (11).

U bolesnika s OA koljena vježbanje u grupi, kod kuće ili individualno ima jednaku učinkovitost na smanjenje boli (individualno ES 0,55 95 % CI 0,29-0,81; grupne vježbe ES 0,37 95 % CI 0,24-0,51; kućne vježbe ES 0,28 95 % CI 0,16-0,39) kao i na poboljšanje funkcije (individualno ES 0,52 95 % CI 0,19-0,86; grupne vježbe ES 0,35 95 % CI 0,19-0,50; kućne vježbe ES 0,28 95 % CI 0,17-0,38) u usporedbi s edukacijom, telefonskim pozivima, relaksacijom, terapijskim ultrazvukom, toplim oblozima ili bez ikakvog tretmana (1).

U bolesnika s OA kuka i koljena vježbe u vodi znatno smanjuju bol (ES 0,19 95 % CI 0,04-0,35) i poboljšavaju funkciju (ES 0,26 95 % CI 0,11-0,42) u usporedbi s edukacijom, telefonskim pozivima ili bez ikakvog tretmana (1). Navedeno ima jaku snagu preporuke u smjernicama ACR-a iz 2012. godine (7). Također je pronađeno da su vježbe u kući jednak učinkovite kao i vježbe u vodi (plivanje ili program vježbi u vodi) u maloj randomiziranoj kontroliranoj studiji u bolesnika s OA kuka (1,7).

S obzirom na to da su svi načini vježbanja (individualno, grupna vježba, vježba u kući, vježba u vodi) podjednako učinkoviti, izbor načina vježbanja ovisi o željama i mogućnostima bolesnika (1). Nadalje, u literaturi se preferira promjena tempa vježbanja ili intermitentna promjena u intenzitetu i brzini pojedinih serija vježbanja (1).

Također, rezultati pokazuju da s vremenom treba povećavati intenzitet i/ili trajanje vježbanja. Navedeno se bazira na rezultatima iz literature, gdje većina programa vježbi snaženja (izotonične vježbe), evaluiranih u bolesnika s OA koljena zahtijevaju progresiju opterećenja tijekom vremena. Povrh toga u jednoj studiji uspoređivali su se progresivni i neprogresivni programi vježbanja u bolesnika s OA koljena te je pronađeno da prvi učinkovitije smanjuju bol nego drugi (1).

Nadalje, bolesnicima koji imaju OA patelofemoralnog zgloba također se preporučuju vježbe. U radu Koli i suradnika dokazan je pozitivan učinak vježbe na hrskavicu patele. Naime, u istraživanju se pratilo učinak vježbe na hrskavicu patele koristeći se nuklearnom magnetnom

rezonancijom (NMR) kao mjernim instrumentom u 80 postmenopausalnih žena s blagim OA patelofemoralnog zgloba. Glavni zaključak rada jest da intenzivna vježba proizvodi dovoljno stimulusa i ima dobar učinak na kvalitetu hrskavice patele i poboljšava funkciju koljena (12). Unatoč navedenome, uočena je niska ukupna znanstvena razina dokaza da vježbe koje se inače propisuju u OA patelofemoralnog zgloba smanjuju bol, poboljšavaju funkciju i pospješuju dugoročni oporavak. Također ne postoji dovoljna znanstvena razina dokaza da su pojedine vrste vježbi koje su uobičajeno propisivane kod patelofemoralnog sindroma bolje i učinkovitije od drugih. Uspoređivale su se vježbe zatvorenog kinetičkog lanca u odnosu na vježbe otvorenog kinetičkog lanca, te miješane vježbe za kuk i koljeno u usporedbi s vježbama samo za koljeno. Postoji samo jako niska razina dokaza da su miješane vježbe za kuk i koljeno bolje u smanjenju boli od izoliranih vježbi samo za koljeno (13).

OARSI kliničke smjernice jedine su smjernice kod kojih se vježbe propisuju ovisno o tome jesu li kod bolesnika zahvaćena samo koljena ili su zahvaćene i ostale zglobne etaže te ovisno o tome postoji li kod bolesnika komorbiditet (šećerna bolest, debljina) ili ne. Za sve podtipove OA koljena koje su obuhvatile OARSI smjernice, ključni oblici liječenja su aerobne vježbe, vježbe snaženja i vježbe u vodi, dok je za OA što zahvaća više zglobnih etaža s komorbiditetima preporuka balneoterapija (razina dokaza su sistemične revije i randomizirane kontrolirane studije; kvaliteta dokaza je slaba; ES za bol i funkciju – nije dostupan). Trajanje i tip programa vježbanja kroz metaanalize široko variraju, a intervencije koje kombiniraju vježbe opsegom pokreta, vježbe snaženja i aerobne aktivnosti daju dobre rezultate iako se ne favorizira nijedan posebni program (razina dokaza su sistemične revije i randomizirane kontrolirane studije; kvaliteta dokaza je dobra; ES za bol je 0,34-0,63 a za funkciju 0,25) (5).

AAOS kliničke smjernice, bolesnicima s OA koljena, uz vježbe snaženja i aerobne vježbe niske snage, preporučuju i neuromišićnu edukaciju. Sve navedene vježbe imaju snažnu snagu preporuke. Neuromišićna edukacija u 3 od 4 studije statistički je znatno dokazala učinkovitost propriocepcije, vježbi balansa i vježbi snaženja u usporedbi samo s vježbama snaženja. Čak 5 od 5 rezultata u studijama pokazuje statističku važnost vježbi propriocepcije. Fitzgerald i autori istraživali su učinkovitost vježbi kod ozljede prednjeg križnog ligamenta u bolesnika s OA koljena i dobili rezultate da standardne vježbe zajedno s vježbama agilnosti i promjenom brzine i smjera trčanja nisu učinkovitije nego samo standardne vježbe. Lin i autori randomizirali su 108 bolesnika s proprioceptivnim treningom i vježbama snaženja bez opterećenja tjelesnom težinom u usporedbi s grupom bez vježbi. I propriocepcija i vježbe snaženja statistički znatno smanjuju bol i poboljšavaju funkciju. U AAOS smjernicama još je jedna preporuka srednje snage. Naime, kod bolesnika s OA koljena koji imaju indeks tjelesne mase viši od 25, preporučuje se dijeta i gubitak tjelesne mase. Kombinacija dijete i vježbi daje bolje rezultate nego svaka intervencija pojedinačno (6).

Nakon brojnih preporuka u liječenju OA koljena i kuka, samo smjernice ACR-a iz 2012. spominju preporuke u OA šaka. Naime, OA šaka najčešće se javlja kao dio generaliziranog OA i može dovesti do znatne onesposobljenosti. Glavna preporuka jest da bolesnik s OA šaka treba

Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Osteoartritis – i vježbe djeluju kao lijekovi koji modificiraju tijek bolesti?

biti testiran s obzirom na samostalno izvođenje aktivnosti svakodnevnog života, a ako to nije moguće, uključuju se pomagala i ortoze, uče se tehnikе zaštite zglobova te se koriste toplinske fizikalne metode za smanjenje boli i s ciljem poboljšanja funkcije. Nema znanstvenih dokaza o dobrobiti pojedinih oblika vježbi koje bi smanjile bol i poboljšale funkciju u bolesnika s OA šaka (7).

### Može li vježba biti korisna u modifikaciji procesa OA?

S obzirom na to da je jedan od glavnih ciljeva liječenja vježbom i korisna modifikacija procesa OA postavlja se pitanje može li vježba zaista djelovati na modifikiranje OA. Poznato je da postojeće dijagnostičke metode koje se koriste u rutinskoj evaluaciji OA nisu dovoljno osjetljive da bi se mogle pratiti minimalne promjene u razvoju i progresiji bolesti, odnosno nisu dovoljno osjetljive u praćenju učinkovitosti pojedinih modaliteta liječenja. Zna se da ne postoji dobra korelacija kliničke slike, rutinskih laboratorijskih parametara upale i radioloških promjena OA na zglobovima. Simptomatskom terapijom akutni simptomi OA se mogu smiriti, dok promjene u smislu poboljšanja radiološke slike nisu uobičajene.

Zbog navedenog znanstvenici pokušavaju koristiti osjetljivije dijagnostičke metode za praćenje i evaluaciju procesa OA. Već ranije je spomenuto da su Koli i suradnici istraživali učinak vježbe na hrskavicu patele koristeći se NMR pretragom kao mjernim instrumentom, uz zaključak da vježba ima dobar učinak na kvalitetu hrskavice patele (12). U radu Iijima i sur. hod na traci ima tendenciju supresije rasta subhondralnih koštanih cista u OA. Navedeno je potvrđeno mikro-CT pretragom. Evidentirane promjene preveniraju daljnje propadanje hrskavice te je u studiji zaključeno da hod na traci ima hondroprotektivni učinak (14).

Nadalje, iako se OA uobičajeno klasificira kao neupalna bolest zglobova, katkada klinički simptomi OA govore u prilog razvoju blage upale, iako je upala manjeg intenziteta nego što je to slučaj kod reumatoidnog artritisa (1). Brojne studije potvrđile su prisutnost prouparalnih citokina koji su medijatori upale u razvoju OA zglobova. Mjerjenja serumskih razina medijatora upale mogla bi u budućnosti biti korisni dijagnostički i terapijski markeri kojima bismo mjerili modifikaciju procesa OA.

Mehanizam djelovanja medijatora upale je dobro poznat. Oni stimuliraju hondrocite u otpuštanju enzima koji prouzročuju njihovu degradaciju i apoptozu. Proizvodnju prouparalnih citokina također stimuliraju mehanički i oksidativni stres, stanice sinovijalnog tkiva te subhondralni osteoblasti. Mnoge studije dokazale su da je razina serumskih citokina povišena u OA, pogotovo razina interleukina-6 (IL-6), faktora tumorske nekroze-α (TNF-α) i C-reaktivnog proteina (CRP), tako da bi modaliteti koji smanjuju upalu mogli imati obećavajući učinak na liječenje OA i modifikaciju bolesti. Poznato je da vježba kao jedan od nefarmakoloških oblika liječenja u OA smanjuje bol, povećava mišićnu snagu i poboljšava funkciju. Međutim, jedan od manje naglašenih efekata vježbe je smanjenje serumskih prouparalnih citokina i povećanje serumskih protuupalnih citokina. Ne postoji veliki broj dobro kontroliranih studija koje evaluiraju protuupalne učinke vježbe u OA (15).

Još jedan od mehanizama protuupalnog djelovanja vježbi objašnjava se preko normalne aktivacije poprečnopruštagog mišića. Naime, IL-6 se normalno proizvodi u mišiću

tijekom aerobnog treninga. Ako je trening izuzetno jakog intenziteta, dolazi do neželjene upale u mišiću (16). No, kod aerobnog treninga niskog do srednjeg intenziteta IL-6 u mišićima se (nasuprot upalnom djelovanju IL-6 iz masnog tkiva) izaziva lučenje protuupalnih citokina IL-10 i IL-1ra s istodobnom inhibicijom proizvodnje TNF-α. Navedeni učinak traje satima nakon vježbanja. Vježba također povećava angiogenezu i prokrvljjenost tkiva, smanjujući tako hipoksiju i pridruženu upalu u masnom tkivu (17). Dakle, kontinuirano provođena vježba niskog i srednjeg intenziteta pokazuje antiinflamatorni učinak preko smanjenja serumskih razina CRP-a, TNF-α i IL-6, a povećavajući razine interleukina-10 (IL-10) i interleukina-1 receptor antagonist (IL-1aR) (15).

Arikawa i suradnici (18) dokazali su znatno smanjenje razina serumskog TNF-α i IL-6 nakon 16 tjedana aerobnog treninga provođenog tri puta tjedno u žena u dobi od 18-30 godina. Ogawa i suradnici (19) uključili su 21 ispitanika u dobi od 85 +/- 4.5 godina, u program vježbi snaženja za gornje i donje ekstremitete, najmanje jednom tjedno tijekom 12 tjedana, te su usporedili razinu citokina prije i poslije trenažnog perioda. Na kraju su našli značajno smanjenje serumskog CRP-a i TNF-α. Među prvim studijama koje su istraživale razine prouparalnih citokina u OA koljena je studija Millera i autora (20). U njihovoj studiji uključeno je 134 bolesnika u dobi od 60 godina s postavljenom dijagnozom OA koljena. Bolesnici su randomizirani u dvije grupe: grupu koja je imala program vježbi uz dijetu te kontrolnu skupinu bez tretmana. Uspoređivali su vrijednosti serumskog IL-6, TNF-α, CRP-a, TNF-α receptora1 (TNF-α r1) i TNF-α receptora2 (TNF-α r2) na početku istraživanja i po završetku 6-mjesečnog trenažnog programa. Rezultati su pokazali da je razina TNF-α r2 važan prediktor poboljšanja penjanja po stubama i hodne pruge, a promjena u razini TNF-α r1 je znatno korelirala s tjelesnom težinom. Ograničenje ove studije jest da se smanjenje TNF-α r1 i 2 ne može povezati s pojedinačnim parametrima (dijeta, gubitak tjelesne težine, vježba) nego s njihovim skupnim učinkom. Drugi nedostatak studije jest da stupanj OA nije evidentiran kroz Kellgren-Lawrence ljestvicu. Od tada je odnos između K-L stupnjevanja i upalnih markera dobro dokumentiran u raznim studijama, tako da o stupnju OA mogu ovisiti i razine serumskih prouparalnih citokina i to može utjecati na krajnji antiinflamatorni učinak ako se ne uzima u obzir K-L stupnjevanje (15). Također, u navedenoj studiji vrste vježbi nisu precizirane. Još jedna studija Gomesa i autora dobila je slične rezultate. Autori nisu dokazali promjenu u serumskoj razini IL-6 i TNF-α, ali su našli smanjenje TNF-α r1 i 2 kod aerobnog treninga. Nažalost, njihova studija je uključivala samo mali broj bolesnika bez kontrolne grupe. Također razine fizičke aktivnosti nisu precizno određene i nije postojalo stupnjevanje razine OA po K-L skali, što je moglo utjecati na krajnji rezultat serumskih prouparalnih citokina (21). Sve nedostatke studije Gomesa i autora, Samut i sur. su pokušali ukloniti (15). Oni su također istraživali učinak serumskih vrijednosti IL-6, TNF-α i CRP-a u njihovu korelaciju s boli i funkcijom, tijekom 6-tjednog perioda vježbanja. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije grupe, jedna grupa je provodila aerobni trening, a druga izokinetički trening snage s ciljem evidenciranja eventualne razlike u serumskim citokinima, ovisno o primijenjenoj vrsti vježbanja. S obzirom na to da nije bilo statistički značajne razlike u grupama što se tiče indeksa

tjelesne mase te razine stupnja OA koljena po K-L skali, smatralo se da su rezultati dobiveni u dobro kontroliranim uvjetima. No, nije pronađeno statistički znatno smanjenje serumske razine TNF- $\alpha$  ni u jednoj skupini tijekom razdoblja od 6 tjedana, a serumske razine CRP-a su pokazale trend smanjenja iako ne na razini statističke važnosti. Glavna ograničenja ove studije su u maloj grupi ispitanika te kratkom trajanju studije. Pretpostavka je da bi se postigao statistički važan rezultat kada bi veći broj ispitanika bio uključen kroz dulje razdoblje vježbanja.

Dakle, evidentan je protuupalni učinak vježbe i one se preporučuju u bolestima kod kojih je karakteristika kronična upala niskog intenziteta, a jedna od tih bolesti je i OA.

S obzirom na to da je debljina veliki rizični čimbenik u razvoju OA koljena, aktivni proces destrukcije zgloba u OA koljena je pokrenut biomehaničkim i proučalnim čimbenicima. Uzveši u obzir nuspojave lijekova, ograničenu učinkovitost operacijskih intervencija u blagom i srednje jakom OA te dugoročnu dobrobit na zdravlje učinkovitog liječenja OA i komplikacija koje su pridružene uz debljinu, testirala se hipoteza da postignuće znatnog gubitka težine dijetalnim programom uz vježbanje smanjuje opterećenje zgloba, smanjuje upalu i poboljšava klinički ishod bolje nego samo izolirano vježbanje. Navedenu hipotezu testirali su Messier i suradnici u istraživanju u koje su uključili 454 ispitanika povećane tjelesne težine s radiološki dokazanim OA koljena (22). Bolesnike su randomizirali u tri grupe. Prva grupa je provodila dijetu i vježbanje, druga grupa je provodila samo dijetu i treća grupa je provodila samo vježbanje te su tijekom 18 mjeseci pratili serumske koncentracije IL-6, pratili su razinu boli, funkciju i smanjenje tjelesne težine. Najbolje rezultate u svim parametrima postigla je grupa koja je provodila dijetu i vježbanje. Među navedenim grupama nije bilo statistički važne razlike u stupnju strukturalnih promjena mjereno na radiogramima i na NMR-u (23).

S obzirom na to da je debljina dio šireg metaboličkog sindroma, dva su mehanizma djelovanja na razvoj OA. Prvi mehanizam jest da povećana tjelesna težina povećava mehanički stres na zglobovima koji su pod opterećenjem tjelesne težine te se zbog većeg indeksa tjelesne mase

povećava čvrstoća subhondralne kosti, što prouzročuje probleme u prehrani hrskavice i dovodi do njene degeneracije. Drugi mehanizam jest da pojedini citokini koji se povećano izlučuju u debljini izazivaju OA i u zglobovima koji ne nose tjelesnu težinu (OA šaka). Još 1994. Carman i suradnici su opisali moguću povezanost debljine i OA šaka objašnjavajući vezu metaboličkim i upalnim sistemskim efektom (24). Nadalje, metabolički sindrom, uključujući hiperglikemiju, povezan je s promjenama u matriksu makromolekula hrskavice pa je šećerna bolest rizični faktor za razvoj obostranog OA, a hipercolesterolemija za razvoj generaliziranog OA (17). Farinha i suradnici dokazali su da aerobni trening može biti najučinkovitija nefarmakološka metoda u liječenju metaboličkog sindroma i debljine (17). U studiji je praćeno 30 žena u srednjoj dobi, a aerobni trening se sastojao od brzog hoda na pokretnoj traci ili laganog trčanja 30 do 60 min (50 do 65 % maksimalnog srčanog otkucaja za dob), tri puta tjedno, tijekom 12 tjedana. Rezultati su pokazali smanjenje serumske razine IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ , dok je razina protuupalnog serumskog citokina IL-10 povećana.

Dakle, vježba pridonosi unapređenju i očuvanju zdravlja, predstavljajući se kao najučinkovitija nefarmakološka metoda u liječenju OA, ali i debljine i metaboličkog sindroma. Dakle, čini se da vježba djelujući preko više navedenih mehanizama može modificirati proces OA.

### Zaključak

Međunarodne multidisciplinarnе grupe stručnjaka ispred raznih međunarodnih društava (EULAR, ACR, OARSI, NICE, AAOS) objavile su smjernice u liječenju OA. Iako postoje minimalne razlike između smjernica, postoji dobra zajednička suglasnost oko principa liječenja i selekcije glavnih oblika liječenja. U svim smjernicama vježba kao ključna nefarmakološka metoda liječenja OA ima veliku snagu u smanjenju boli i poboljšanju funkcije mišićno-kostanog sustava. U odgovoru na pitanje može li se vježba koristiti kao modifikator procesa OA, ne postoji velik broj studija i iako su rezultati obećavajući, razina dokaza nije dovoljna da se ovaj učinak stavi u službene smjernice nefarmakološkog liječenja OA vježbom.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**Literatura**

1. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW i sur. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1125-35.
2. Doherty M, Abhishek A, Leeb B. *Osteoarthritis: Treatment.* U: Bijlsma JWJ, urednik. EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Group; 2012. Str. 749-67.
3. Zhang W, Doherty M, Arden N i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):669-81.
4. Fransen M, McConnel S, Hernandez G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library. 2014;4:1-52.
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i sur. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88.
6. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(9):577-9.
7. Hochberg MC, Altman RD, April KT i sur. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):465-74.
8. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;1;502-3.
9. Fransen M, McConnel S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis fo the knee. The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library. 2015;4:1-146.
10. Wayne PM, Gow BJ, Costa MD i sur. Complexity-Based Measures Inform Effects of Tai Chi Training on Standing Postural Control: Cross-Sectional and Randomized Trial Studies. *PLoS One.* 2014;9(12):e114731.
11. Wayne PM, Berkowitz DL, Litrownik DE, Buring JE, Yeh GY. What do we really know about the safety of tai chi?: A systematic review of adverse event reports in randomized trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(12):2470-83.
12. Koli J, Multanen J, Kujala UM i sur. Effects of Exercise on Patellar Cartilage in Women with Mild Knee Osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(9):1767-74.
13. van der Heijden RA, Lankhorst NE, van Linschoten R, Bierma-Zeinstra SMA, van Middelkoop M. Exercise for treating patellofemoral pain syndrome. The Cochrane collaboration, The Cochrane Library. 2015;4:1-203.
14. Iijima H, Aoyama T, Ito A i sur. Effects of short-term gentle treadmill walking on subchondral bone in a rat model of instability-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(9):1563-74.
15. Samut G, Dinçer F, Özdemir O. The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol.* 2015;7:1-6.
16. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev.* 2002;8:6-48.
17. Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST i sur. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Med Open.* 2015;1(1):3.
18. Arikawa AY, Thomas W, Schmitz KH, Kurzer MS. Sixteen weeks of exercise reduces C-reactive protein levels in young women. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(6):1002-9.
19. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:171023.
20. Miller GD, Nicklas BJ, Loeser RF. Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(4):644-51.
21. Gomes WF, Lacerda AC, Mendonça VA i sur. Effect of aerobic training on plasma cytokines and soluble receptors in elderly women with knee osteoarthritis, in response to acute exercise. *Clin Rheumatol.* 2012;31(5):759-66.
22. Messier SP, Mihalko SL, Legault C i sur. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(12):1263-73.
23. Hunter DJ, Beavers DP, Eckstein F i sur. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: 18-month radiographic and MRI outcomes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23(7):1090-8.
24. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(2):119-29.

# KIRURŠKO LIJEČENJE OSTEORATRITISA

## SURGICAL TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Domagoj Delimar<sup>1</sup>, Krešimir Crnogaća<sup>2</sup>, Goran Bičanić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za ortopediju KBC Zagreb i Sveučilišta u Zagrebu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup>Klinika za ortopediju KBC Zagreb i Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

**Krešimir Crnogaća, dr.med.**

Klinika za ortopediju KBC Zagreb

Šalata 7, 10000 Zagreb, Hrvatska

kcrnogac@gmail.com

Tel: +385917617717, fax: +38512379913

Zaprmljeno: 17. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

### Sažetak

Osteoartritis je kronična degenerativna bolest zglobova koja je vodeći uzrok lokomotorne onesposobljenosti u svijetu. Temeljno liječenje OA je fizikalna terapija uz prilagodbu aktivnosti i gubitak na težini. Zbog neuspjeha konzervativnog liječenja poduzimaju se ortopedski zahvati. Ciljevi operacijskog liječenja su smanjiti bolove i poboljšati bolesnikove funkcije. Operacijski zahvati ugrubo se mogu podijeliti na palijativne, kauzalne, artroplastike i artrodeze. Palijativni zahvati imaju za svrhu usporiti progresiju bolesti i pružiti privremeno smanjenje bolova. Kauzalnim se zahvatima ispravljaju deformacije koje su uzrokovale ili potpomažu napredovanje bolesti. Artroplastike podrazumijevaju kirurško odstranjenje

zglobnih površina i njihovu zamjenu endoprotezama te su danas zlatni standard u liječenju osteoartritisa. Potpuna artroplastika je najpredvidljiviji zahvat u vezi sa smanjenjem bolova. U nedostatku komplikacija minimalni vijek trajanja je 10 – 15 godina, a za određene zglove i mnogo više. Artrodeza ili ukočenje zglobova je zahvat kojim se doduše smanjuje bol, ali i onemogućuje pokret u zglobovu. Rano kirurško liječenje se potiče zbog golemih funkcijskih dobitaka za bolesnika, smanjenja bolova kao i ušteda u zdravstvu.

**Ključne riječi:** osteoarthritis, kuk, koljeno, potpuna endoproteza

### Abstract

Osteoarthritis is a chronic joint disease, with a waxing and waning course. It is the leading cause of musculoskeletal disability worldwide. Nonpharmacologic interventions such as physical therapy and weight loss should be the cornerstones of osteoarthritis therapy. Referral to an orthopedic surgeon is mandatory if the osteoarthritis fails to respond to pharmacologic and nonpharmacologic therapy. Goals of operative treatment include pain relief, functional improvement, and the capacity to maintain functional status. Joint preservation procedures include halting the progression of the disease and restoration of the cartilage to some degree, as well as the restoration of alignment and joint stability. The ideal patient for cartilage restoration is a younger patient who has a focal cartilage defect with a well-aligned stable limb or one that can be aligned by an osteotomy procedure. The principle of realignment osteotomy, another joint-preserving procedure, is to transfer weight-bearing forces from the arthritic, damaged portion

of the joint to a healthier location in the same joint. Joint-sacrificing procedures are arthroplasties and arthrodeses. With the success of arthroplasty, the role of arthrodesis in the primary treatment of arthritis has become practically obsolete. Arthroplasty, the gold standard against which all procedures are compared, consists of the surgical removal of joint surfaces and the insertion of an endoprosthesis. It has traditionally been described as the most predictable procedure for pain relief in any form of arthritis. At a minimum, 10-15 years of viability are expected from joint replacement in the absence of complications. Arthrodesis or joint fusion consists of the union of bones on either side of the joint. This procedure relieves pain but prevents motion and puts more stress on the surrounding joints. In general, early surgical treatment is encouraged because of the tremendous functional gains, pain relief, and cost savings.

**Keywords:** osteoarthritis, knee, hip, total arthroplasty

**Uvod**

Osteoartritis (OA) kronična je degenerativna bolest zglobova koja je vodeći uzrok lokomotorne onesposobljenosti u svijetu (1,2,3). Incidencija i prevalencija osteoartritisa se povećava u starijim dobnim skupinama. Znatno se češće javlja u razvijenim zemljama. OA je degenerativna bolest koju obilježuje prije svega propadanje hrskavice, ali i subhondralne kosti i sinovije. OA se prezentira s bolom, smanjenim opsegom pokreta, oteklinom, deformacijom i krepitacijama u zahvaćenim zglobovima. Temeljno liječenje OA je fizikalna terapija uz prilagodbu aktivnosti i gubitak na tjelesnoj težini što se nadopunjuje medikamentoznom terapijom. Intraartiklarna aplikacija kortikosteroida koristi se u liječenju OA više od pedeset godina, a unatoč tome još nije poznat optimalni postupnik ni broj, ni frekvencije ni sastava samoga apliciranog kortikosteroida (4). Učinkoviti su u uklanjanju bolova najviše mjesec dana, ali s negativnim učinkom na samu hrskavicu te se ne bi smjeli dugotrajno upotrebljavati. Viskosuplementacija se najdulje upotrebljava u liječenju OA u zglobu koljena te je i najviše studija objavljeno na tom području (5,6). Viskosuplementacija djeluje hondroprotectivno i trebala bi imati sposobnost pospješenja sinteze makromolekula u hondrocytima, poticati sintezu hijaluronana, inhibirati sintezu enzima koji sudjeluju u degradaciji hrskavice, mobilizirati depozite fibrina, lipida, trombina i kolesterola iz krvnih žila oko zgloba, smanjiti sinovitis i posljedično smanjiti bolove. U praksi se upotrebljava hijaluronska kiselina, glukozamin i hondroitin sulfat, kao i njihova kombinacija (5,6). Iako su opsežno istraženi i *in vitro* i u studijama na životinjama, pravih prospективnih randomiziranih studija na ljudima još nema. Bez obzira na to viskosuplementacija se primjenjuje te se bilježe zasad obećavajući rezultati sa smanjenjem bolova u razdoblju od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Krvni autologni pripravci kao što su ACS (*Autologous conditioned serum*) i PRP (*Platelet-rich-plasma*) zasad nisu pokazali učinkovitost pri intraartikularnoj aplikaciji u liječenju OA (7,8). U slučaju neuspjeha konzervativnog liječenja ili nedovoljnog poboljšanja kliničkoga i subjektivnog stanja bolesnika, poduzimaju se ortopedski zahvati. Svrha operacijskog liječenja su smanjiti bolove i poboljšati bolesnikove funkcije. Operacijski se zahvati ugrobu mogu podijeliti na palijativne, kauzalne, artrodeze i arthroplastike. Palijativni se zahvati sastoje od odstranjuvanja osteofita, zagladivanja (eng. *shaving*) hrskavičnih lezija i sinovektomija. Navedeni zahvati imaju za cilj usporiti progresiju bolesti i pružiti privremeno smanjenje bolova. Idealni bolesnici za takve zahvate su mlađi bolesnici s blažim i fokalnim lezijama zgloba i urednim usmjerenjem (osovinom) ekstremiteta. Palijativnim se zahvatima samo odgađa krajnje liječenje OA i danas se koriste izrazito rijetko, čak i u mlađih pacijenata. Kauzalnim se zahvatima ispravljaju deformacije koje su uzrokovale ili potpomažu napredovanje bolesti. Princip korektivnih osteotomija je prebacivanje sila koje djeluju na zglobov s bolesnog u zdravi dio zgloba. Najbolji primjer takvih zahvata su korektivne osteotomije koljena. Nedostaci osteotomija su katkad nepredvidivi rezultati koji budu dobri samo 5 – 10 godina te potreba za dugotrajnjom poslijoperacijskom rehabilitacijom. Zahvati kojima se žrtvuje zglob dijele se u arthroplastike i artrodeze. S obzirom na iznimnu uspješnost arthroplastika, artrodeze postaju zastarjele te se rijetko primjenjuju, osim na gležnju gdje su i danas zlatni standard liječenja

OA, iako se sve više pokušava liječenje ugradnjom potpune endoproteze gležnja. Arthroplastike podrazumijevaju kirurško odstranjenje zglobnih površina i njihovu zamjenu endoprotezama. Endoproteze ili umjetni zglobovi se prema metodi fiksacije dijele na bescementne, koje se fiksiraju urastanjem okolne kosti na površinu ili u poroznu strukturu endoproteze, i cementne kod koji se rabi koštani cement za fiksaciju endoproteze za kost. Potpuna ili totalna arthroplastika tijekom koje se odstranjuju sve zglobne površine zlatni je standard s kojim se svi drugi zahvati uspoređuju. Potpuna arthroplastika je najpredvidljiviji zahvat u smanjenju bolova. U nedostatku komplikacija najčešći minimalni vijek trajanja joj je 10 – 15 godina, a za određene zglove i mnogo više. Naime, većina suvremenih endoproteza ima preživljenje od barem 90 % u prvih deset godina (1). Parcijalne ili djelomične arthroplastike imaju teoretsku prednost čuvanja zdravih dijelova zgloba, pogotovo kosti, ostavljujući tako povoljne uvjete za eventualne revizijske zahvate i konverziju u potpunu arthroplastiku. Resekcijske arthroplastike se sastoje od odstranjenja zglobnih površina bez naknadne rekonstrukcije. Danas se iznimno rijetko primjenjuju i nisu nikako prvi izbor u liječenju OA velikih zglobova. Imaju svoje mjesto u liječenju OA na ruci i stopalu te vrlo rijetko, u posebnim slučajevima, na kuku i ramenu. Artrodeza ili ukočenje zgloba je zahvat kojim se doduše smanjuje bol, ali i onemogućuje pokret u zglobu. Negativna strana zahvata je povećanje stresa na susjedne zglove. Zaključno, postoje različiti kirurški zahvati koji se obavljaju u liječenju OA. Potpuna arthroplastika i dalje je zlatni standard i jedna od najuspješnijih operacija u medicini općenito te se koristi u najvećem broju bolesnika s OA, dok se svi drugi operacijski zahvati danas izvode vrlo rijetko (9). Rano kirurško liječenje se potiče zbog golemih funkcijskih dobitaka za bolesnika, smanjenja bolova, kao i ušteda u zdravstvu (10).

**Koljeno**

OA koljena je vodeći uzrok funkcionalnog oštećenja u bolesnika zahvaćenih OA. Radiološka prevalencija OA koljena je oko 13 % u žena i 8% u muškaraca u dobi od 45 do 49 godina, dok taj broj raste na 55 % žena i 22 % muškaraca u dobi iznad 80 godina (11). OA koljena se prezentira bolovima i oteklinom uz smanjen opseg pokreta te šepanjem. Vrlo su često prisutne i krepitacije. Osnova dijagnostike je radiološka, uz snimke iz dva smjera te aksijalnu snimku patele, sve u stojećem stavu (snimke u stojećem stavu, tj. pod opterećenjem, posebno su važne u dijagnostici OA na donjim ekstremitetima). Tijekom planiranja korektivne osteotomije radiološka dijagnostika se nadopunjuje i s AP panoramskom snimkom donjih ekstremiteta zbog određivanja mehaničke osi. Na radiološkim se snimkama temelje klasifikacije prema Ahlbäcku i Kellgren-Lawrencu koje se danas najčešće koriste (12,13). Svrha liječenja je ukloniti bol, poboljšati kvalitetu života te smanjiti funkcijsku onesposobljenost i usporiti napredovanje bolesti. Uvijek se počinje konzervativnim liječenjem. Temeljna konzervativna mjera je fizikalna terapija kojom se nastoji ublažiti bol, održati funkcionalnost zgloba te očuvati mišićnu snagu i propriocepciju. Bolesnici bi trebali prilagoditi svoju aktivnost te izgubiti na tjelesnoj težini jer svaki izgubljeni kilogram smanjuje opterećenje na patelu, posebice kod većih fleksija koljena, i to tri do pet puta. Medikamentozna terapija najčešće počinje paracetamolom, a nastavlja se s

NSAR, opioidima. Mjesto u terapiji imaju i ortopedska pomagala kao što su štakete razne rasteretne i funkcijeske ortoze. Koriste se i intraartikularne aplikacije kortikosteroida i viskosuplemenata. Mnogobrojne su operacijske mogućnosti liječenja OA koljena. Artroskopska toaleta zglobova koljena je i dalje kontroverzno pitanje. U literaturi nedostaju randomizirane i prospektivne studije s većim brojem bolesnika koje bi pokazale uspješnost tog zahvata. Svejedno se povremeno koristi zbog jednostavnosti same operacijske tehnike te niskog morbiditeta radi odgadjanja ugradnje potpune endoproteze koljena i ublažavanja bolova (14). Vrlo je bitna selekcija bolesnika, pa su potencijalni kandidati bolesnici s blažim OA te oni koji imaju uglavnom mehaničke poteškoće u koljenu (slobodna zglobova tijela, osteofite, ozljede meniska i sl.). Zadovoljavajući kratkoročni rezultat može se očekivati u oko 70 % bolesnika, dok se u 30 % bolesnika ugradi potpuna endoproteza (TEP) tijekom tri godine (11,14). Svrha korektivnih osteotomija koljena je prijenos sila s osteoartrotički promijenjenih dijelova zglobova u one zdravije. Najčešće se izvode valgizirajuće osteotomije kod kojih se mehanička os donjem ekstremitetu prebacuje na lateralni odjeljak i nešto rjeđe varizirajuće kod kojih se ista os prebacuje u medialni odjeljak koljena. Mogu se raditi osteotomije i na tibiji, koje su češće, i na femuru. Nadalje one mogu biti tzv. osteotomije otvaranja ili zatvaranja kod kojih se odstranjuje klin kosti nakon čega se učini u oba slučaja osteosinteza pločom i vijcima ili eventualno vanjska fiksacija. Broj izvedenih osteotomija je u stalnom padu ponajviše zbog uspjeha potpune endoproteze, kao i unikompartmentalnih (parcijalnih) endoproteza koljena (15). Unatoč tome korektivne osteotomije ostaju vrijedan operacijski zahvat u dobro selektiranih bolesnika. Prednosti korektivne osteotomije su smanjenje bolova, dobar funkcijeski rezultat te omogućivanje bavljenja teškim fizičkim poslovima koji se ne preporučuju nakon ugradnje potpune endoproteze koljena (15). Kontraindikacije za korektivnu osteotomiju su ako prije operacije bolesnik ima manje od 90 stupnjeva fleksije u koljenu ili ako je deficit ekstenzije veći od 15 stupnjeva, zatim pušenje, meniscektomija ili uznapredovali OA u odjeljku na koji se prebacuju sile, pretilost, dob viša od 60 godina, te ligamentarna nestabilnost ako se ne korigira u istom aktu (11, 15). Od većih komplikacija susreću se prevelika ili premala korekcija osovine donjem ekstremitetu te problemi povezani s cijeljenjem mjesta osteotomije. Za razliku od TEP koljena, parcijalne, unikompartmentalne endoproteze koljena ugrađuju se bilo u medialnom, lateralnom ili patelofemoralnom odjeljku koljena. To su u biti *resurfacing* zahvati s minimalnom resekcijom kosti i uz maksimalno zadržavanje postojeće anatomije koljena. Prednost im je što čuvaju križne ligamente i kost, a samim time i normalnu kinematiku zglobova. Rezultati parcijalnih endoproteza se približavaju onima TEP koljena i sada imaju preživljjenje oko 90 % u deset godina praćenja (11,16). Idealni kandidati za parcijalnu endoprostezu koljena su bolesnici s OA u samo jednom odjeljku, koji imaju očuvan prednji križni ligament, očuvan opseg pokreta, korektibilan deformitet te funkcionalni kolateralni ligament. Ugradnja TEP koljena je jedan od najuspješnijih zahvata u modernoj ortopediji. Godišnje se samo u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ugradi više od 600 000 TEP koljena godišnje (17). Postižu se odlični dugoročni rezultati s desetogodišnjim preživljnjem većim od 90 % (11). Zlatni standard ostaje kondilarni



Slika 1. RTG snimka cementne potpune endoproteze koljena

Figure 1 Plain radiography of cemented total knee arthroplasty



Slika 2. Fotografija cementne djelomične i potpune endoproteze koljena

Figure 2 Photo of unicompartmental and total knee arthroplasty



Slika 3. RTG snimka korektivne osteotomije proksimalne tibije

Figure 3 Plain radiography of corrective osteotomy of proximal tibia

cementni dizajn endoproteze koljena. U posljednje se vrijeđe na tržište probijaju i bescementne endoproteze koljena, ali za sada sa slabijim rezultatima. Osnovni predviđaj za dugo preživljjenje endoproteze jest uspostava dobro balansiranoga koljena i neutralne mehaničke osovine donjeg ekstremiteta. Primijećeni su nešto slabiji rezultati pri ugradnji TEP koljena u osoba mlađih od 55 godina, što se tumači povišenom fizičkom aktivnošću (11). Endoproteze su kategorizirane po stupnju povezanosti, odnosno sapetosti. Dijele se na nesapete koje se rutinski koriste tijekom operacija jednostavnih OA i mogu biti endoproteze koje čuvaju ili koje žrtvuju stražnju ukriženu svezu. Djelomično sapete endoproteze se koriste u bolesnika s insuficijencijom mekotkivnih stabilizatora zgloba, ponajprije kolateralnih ligamenata. Sapete ili šarnirske proteze sastoje se od femoralne i tibijalne komponente koje su međusobno povezane (najčešće vijkom) i češće se koriste u revizijama, dok se kod primarnih operacijskih zahvata koriste za izrazito nestabilna koljena u svim smjerovima. Iako sapetost povećava inherentnu stabilnost endoproteze, ona izlaze implantate povećanim silama što dovodi u konačnici i do bržeg

razlabavljenja endoproteze. Tijekom ugradnje TEP koljena uvijek se mijenja i femoralni i tibijalni dio zgloba, dok je pitanje ugradnje patelarne komponente otvoreno. Naime, slični se rezultati navode u literaturi tijekom ugradnje, kao i tijekom operacija kod kojih se patelarna komponenta nije ugradila (11). Femoralni dio endoproteze, kao i ležište tibijalne komponente najčešće su metalni, dok je tibijalni insert izrađen od UHMWPE (*ultra-high-molecular-weight polyethylene*) koji bi trebao biti barem 8 mm debljine. Tibijalni insert je fiksiran za ležište, odnosno nepomičan je u najvećem broju slučajeva, iako postoje i tzv. mobile-bearing inserti kod kojih se tijekom fleksije i ekstenzije tibijalni insert pomiče imitirajući tako normalnu kinematiku zgloba s femoralnim *roll-backom* u fleksiji. Komplikacije TEP koljena su aseptičko razlabavljenje, periprotetička infekcija, luksacija, nestabilnost te prednja koljenska bol, itd. (18). Artrodeza ostaje posljednja kirurška mogućnost postizanja stabilnoga i bezbolnog koljena. Iznimno se rijetko izvodi, i to u bolesnika s uznapredovalim promjenama koji nisu kandidati za rekonstruktivne zahvate. Artrodeza se postiže primjenom vanjskog fiksatora, intramedularnog čavla ili s pomoću ploče i vijaka. U pažljivo odabranih bolesnika artrodeza koljena može ukloniti bol i dokinuti potrebu za dalnjim operacijskim zahvatima ili opsežnom poslijeoperacijskom rehabilitacijom (19).

### Kuk

OA kuka je bolest koja se javlja u bolesnika iznad 55 godina (1). Karakterizira je propadanje zglobne hrskavice, ali promjene su vidljive i u sinoviji, kapsuli i subhondralnoj kosti. Dijagnoza primarnog osteoartritisa kuka postavlja se nakon isključivanja stanja kao što su avaskularna nekroza glave femura, trauma, septički artritis, Pagetova bolest, reumatoидni artritis, displazija kuka, epifizeoliza glave bedrene kosti, Legg-Calve-Perthesova bolest itd. U europskoj populaciji OA kuka se pojavljuje kod 3 – 6 % pučanstva, a izvan Europe znatno je rjeđi s prevalencijom od oko 1 % (20). Bolesnici se tipično žale na bolove u kuku, ali katkad i koljenu, smanjen opseg pokreta, pogotovo unutrašnje rotacije koja je prva zahvaćena u ranim stadijima bolesti, te na šepanje uz smanjenje hodne pruge. Tijekom kliničkog pregleda ustanavljuje se smanjenje opsega pokreta u kuku, bolnost pri izvođenju pokreta te često skraćenje zahvaćenoga donjeg ekstremiteta. Često su pozitivni



Slika 4. RTG snimka bescementne potpune endoproteze kuka

Figure 4 Plain radiography of non-cemented total hip arthroplasty

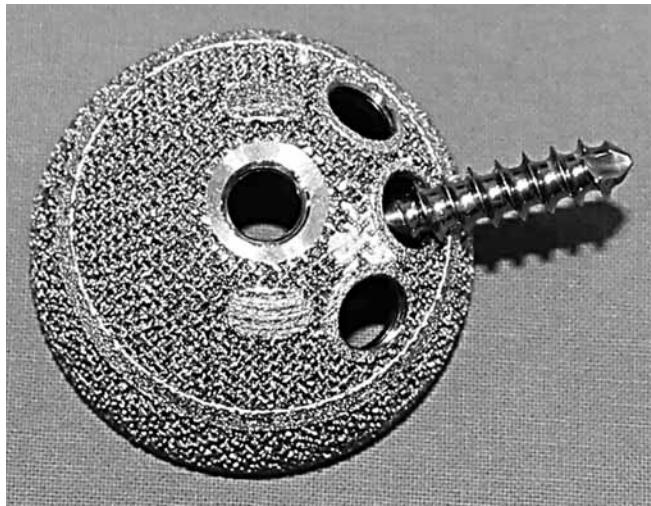
Trendelenburgov i Duchenneov znak zbog slabosti abduktora kuka, ponajviše mišića gluteus medijusa. Rutinski se koriste radiološke snimke u dva smjera (AP i snimka po Lowensteinu) na kojima se vidi suženje zglobne pukotine, rubni osteofiti na acetabulumu i glavi femura, kao i subhondralna skleroza i ciste. Upravo se na radiološkim snimkama temelje i najčešće korištene klasifikacije OA kuka kao npr. prema Tonnisu. Dodatne pretrage kao što su MR i CT rutinski se ne koriste, već imaju svoje mjesto u prijeoperacijskom planiranju kod težih deformacija i gubitka kosti acetabuluma. Liječenje počinje edukacijom bolesnika, prilagodbom aktivnosti, gubitkom tjelesne težine te fizikalnom terapijom. Medikamentozno liječenje počinje paracetamolom podijeljenim u nekoliko dnevnih doza do 3 – 4 g/dan (21). Ako se tako ne može kontrolirati bol, u terapiju se dodaju NSAR i metamizol. U slučaju neuspjelog konzervativnog liječenja valja pristupiti planiranju operacijskog zahvata. Zlatni standard u operacijskom liječenju OA kuka je TEP kuka koji je proglašen operacijom 20. stoljeća upravo zbog odličnih rezultata u kontroli bolova, povećanoj funkciji i dugovječnosti (9). Međutim, uz ugradnju TEP na raspolaženju imamo još nekoliko metoda operacijskog liječenja, kao što su artroskopske i otvorene toalete, korektivne osteotomije, parcijalne endoproteze, resurfacing metode i na kraju artrodeza. Artroskopska toaleta kuka je relativno novija operacijska metoda u liječenju OA kuka. Rezervirana je za bolesnika u ranim stadijima bolesti koji imaju bolove u trajanju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, koji nemaju fiksiranu kontrakturu zgloba i koji na radiološkim snimkama imaju više od 2 mm zglobne pukotine uz kongruentan zglob kuka s malim osteofitima. Ima nisku učestalost komplikacija od kojih su najčešće neuroopraksije i hematomi, a od ozbiljnijih komplikacija avaskularna nekroza glave femura (22). Otvorena toaleta zgloba kuka također se rijetko izvodi kod OA kuka. Najčešće se koristi operacija po Ganzu kod koje se tijekom pristupa u zglob kuka radi osteotomija velikog trohantera uz kiruršku dislokaciju glave femura čime se dobiva uvid u stanje hrskavice i glave femura, ali i acetabuluma (23). Od komplikacija operacije treba spomenuti pseudarthroz velikog trohantera te mogućnost razvoja avaskularne nekroze glave femura. Oba zahvata toalete kuka, bilo artroskopski bilo otvoreni, mogu se koristiti samo kao operacije koje odgađaju vrijeme ugradnje TEP kuka te bolesnicima daju kratkoročno smanjenje bolova i povećanje funkcije, ali ne zaustavljaju progresiju bolesti. Korektivne osteotomije proksimalnog femura, npr. klasične operacije Powels I (varizacijska osteotomija) i Powels II (valgizacijska osteotomija) nekad su bile glavni operacijski zahvati u liječenju OA kuka. Nakon uvođenja u uporabu arthroplastika polako gube na važnosti te se danas rijetko izvode. Zamisao korektivnih osteotomija proksimalnog femura je povećanje kongruentnosti zgloba, povećanje kontaktne površine zgloba i na taj način smanjenje pritiska u zglobu, što dovedi do smanjenja bolova i povećanja funkcije. Negativne strane operacije su katkad nepredvidivost poslijoperacijskog rezultata, potreba za duljom poslijoperacijskom rehabilitacijom te mogućnosti pseudarthrose na mjestu osteotomije ili razvoj avaskularne nekroze glave femura. Potpuna endoproteza kuka smatra se sigurnim i *cost-effective* operacijskim zahvatom koji omogućuje smanjivanje bolova i restauraciju funkcije, čak i kod uznapredovalih promjena u kuku (10). Trenutačno se u razvijenom dijelu



Slika 5. Fotografija različitih modela potpune endoproteze kuka

Figure 5 Photo of the different models of total hip arthroplasty

svijeta ugrađi otprilike 150 TEP kuka na 100 000 stanovnika i ta će brojka u perspektivi samo rasti (20). Kod TEP kuka zglob je zamijenjen umjetnom glavom femura koja artikulira s umjetnim acetabularnim dijelom. TEP kuka stalno se razvijaju i na tržištu se pojavljuju novi modeli koji se uglavnom razlikuju po materijalima korištenim za artikulacijske površine, veličini glave, ali i po samom dizajnu femoralne komponente. TEP kuka se mogu kategorizirati prema kombinaciji materijala femoralne glave i acetabularnog inserta. Najčešće kombinacije su metal na polietilen, metal na metal i keramika na keramiku. Upotreba različitih materijala na komponentama endoproteze kuka je nužna kako bi se zadovoljile potrebe kod svih bolesnika. Nehrdajući čelik i slitine titana se koriste za izradu femoralnih stemova zbog svoje čvrstoće. U izradi femoralnih glava koriste se slitine kobalt-krom-molibden te različite keramičke slitine koje su dovoljno čvrste, ali i tvrde. Artikulacija između femoralne glave i acetabularnog inserta zahtijeva što manje trenje. Tradicionalno se insert izrađivao od UHMWPE (*ultra-high-molecular-weight polyethylene*) upravo zbog smanjenog trenja, ali uz negativnu stranu povećanog trošenja. Trošenje se definiralo u izgubljenim milimetrima s nosive površine u jednoj godini. Najveće trošenje su iskazivale kombinacije metala na polietilen i keramike na polietilen za razliku od kombinacija metal na metal ili keramika na keramiku koja je ujedno i najbolja kombinacija zbog trošenja. Treba naglasiti da, iako stvarajući mali broj čestica,ioni metala koji se stvaraju kod kombinacija metal na metal povezuju se s nizom neželjenih događaja kao što su stvaranje pseudotumora i sistemske toksičnosti. Trošenje polietilena se smanjilo za više od 10 puta proizvodnjom *highly-cross-linked* UHMWPE treće generacije s pomoću gama zraka u vakuumu i u prisutnosti vitamina E (24). Acetabularna komponenta mora osigurati odličnu osteointegraciju i mehaničku stabilnost za polietilenski ili keramički insert pa se najčešće radi od čistog titana. Danas na tržištu postoji tzv. trabekulirani titan i tantal koji omogućuju izvanrednu osteointegraciju zbog svoje poroznosti i hraptavosti površine. Također endoproteze možemo podijeliti na cementne kod kojih se koristi PMMA (*polymethyl methacrylate*) koštani cement i bescementne koje se pri inicijalnoj fiksaciji oslanjaju na *press-fit* efekt. Cementni stemovi zahtijevaju tanki homogeni sloj cementa između površine endoproteze i kosti



Slika 6. Fotografija porozne acetabularne komponente izrađene od titana kod totalne endoproteze kuka

Figure 6 Photo of the porous - coated titanium acetabular component in total hip arthroplasty

zbog ravnomjernog rasporeda sila. Danas u svijetu postoji trend prema bescementnim stemovima koji se sve više ugrađuju zbog jednostavnije tehnike i boljih rezultata. Bescementni stemovi zahtijevaju zdravu, biološki aktivnu kost koja će urasti u hrapavosti na površini endoproteze. Cementne endoproteze se preferiraju u starijih bolesnika ili u bolesnika s metaboličkim bolestima kosti kao npr. osteoporozom. Acetabularna komponenta danas se gotovo uopće necementira, već se stabilnost postiže ili uvrtaњem navojnog acetabuluma u kost ili *press-fit* metodom uz eventualnu dodatnu primarnu fiksaciju vijcima. Iznimka su slučajevi kod kojih je provedena iradijacija zdjelice zbog liječenja neke druge patologije u bolesnika. U tim se slučajevima mora acetabularna komponenta fiksirati s pomoću koštanog cementa. Sama operacija se može izvoditi kroz stražnji pristup u kuk, koji je danas najrašireniji u svijetu, lateralni ili anteriorne pristupe. Pristup najviše ovisi o preferenciji operatera i nije dan pristup nije superioran u odnosu na drugi u vezi s komplikacijama. Koriste se i minimalno invazivni pristupi na kuk kod kojih se do zglobova dolazi između mišića ne presijecajući pritom mišićna vlačna. Takvi pristpi stvaraju povoljnju situaciju za brz poslijoperacijski oporavak, ali su i dalje praćeni većim brojem komplikacija od standardnih pristupa poglavito u vezi s pravilnom orientacijom komponenata same endoproteze (25). TEP kuka ima vijek trajanja od oko 20 – 25 godina (1). Međutim, postoje komplikacije koje mogu taj vijek znatno smanjiti. U prvom redu to je aseptičko razlabiljavanje koje nastaje zbog upalne reakcije na čestice koje nastaju trošenjem na kontaktnoj površini endoproteze, periprotetička infekcija koja se javlja 0,5 – 2 % slučajeva, luksacije u oko 1 % slučajeva, te znatno rjeđe periprotetički prijelomi i prijelomi same endoproteze (1,26). Parcijalna endoproteza kuka kod koje se zamjenjuje samo femoralna komponenta ne daje ni približno dobre rezultate kao ugradnja TEP kuka. Iako tehnički jednostavnija i s manjim perioperacijskim morbiditetom, već u kratkoročnom periodu ima znatno više komplikacija te bi trebala biti rezervirana samo za bolesnike kod kojih se očekuje do godina dana života. *Resurfacing* zahvati su novije metode kod kojih se radi minimalna resekcija hrskavice i kosti na glavi femura, koja se zatim oblaže metalnom komponentom. Na taj se način

čuva kost u glavi femura ostavljajući povoljnu situaciju u slučaju revizije. U tom slučaju i acetabularna komponenta mora biti metalna. Teoretske prednosti čuvanja kosti i manjeg broja luksacija nisu se ostvarile zbog visokog postotka propadanja proteze već u prvih pet godina te zbog pojave pseudotumora oko zglobova kuka u čak do 60 % bolesnika i sistemske toksičnosti zbog otpuštanja metalnih iona (27). Te neželjene reakcije su češće pri ugradnji femoralnih glava većih od 36 mm te su primijećene i pri ugradnji konvencionalnih potpunih endoproteza uz kombinaciju metalna metal. Artrodeza kuka gotovo da se i ne primjenjuje kao incijalni operacijski zahvat u liječenju OA kuka. Eventualnu indikaciju za artrodezu kuka imaju mladi teški fizički radnici (1). Artrodeza se uspostavlja u položaju od 20 do 25 stupnjeva fleksije, neutralnoj abdukciji i neutralnoj ili 10 stupnjeva vanjske rotacije. Prednosti zahvata su bezbolan i stabilan kuk, ali kao i s drugim artrodezama, susjedni zglobovi su izloženi većim silama te postoji povećan rizik od sekundarnih osteoartritisa. Također se energetska potrošnja tijekom hodanja s artrodezom kuka povećava za 30 %. Treba napomenuti da je ugradnja potpune endoproteze kuka moguća i nakon artrodeze, ali je tehnički zahtjevnija i rezultati su najčešće skromni zbog znatnoga mišićnog deficit-a koji postoji nakon dugotrajnih artrodeza kuka. Resekcijske artroplastike, npr. po Girdlestonu, iznimno se rijetko koriste u liječenju primarnog OA, i to u bolesnika koji ne hodaju i ne očekuje se da prohodaju, a trpe velike bolove (1).

## Lakat

Primarni osteoartritis lakta se očituje bolovima i smanjenim opsegom pokreta. Pojavljuje se kod otprilike 2 % populacije, i to najčešće u muškaraca koji su tijekom života obavljali teške fizičke poslove u kojima su se koristili rukom – rudari, radnici na građevini, sportaši u bacačkim sportovima (28). U ranim stadijima bolesti bol se javlja pri završnoj ekstenziji, a zatim i fleksiji zbog sraza osteofita, dok je u kasnijim stadijima bol prisutna pri cijelom opsegu pokreta. Bolesnici se žale i na povremene blokade, kao i na zapinjanje u zglobu pri izvođenju pokreta. Pri kliničkom pregledu treba ispitati aktivnu i pasivnu pokretljivost lakta koje su uvijek smanjene. Često su čujne i krepitacija, a nisu rijetke ni blokade i preskoci koji imaju ishodište u slobodnim zglobovima tijelima. Pregled lakta obvezno se sastoji i od neurološkog pregleda s posebnom pozornostu na ulnarni živac koji je često zahvaćen, pogotovo u bolesnika koji imaju u anamnezi operacijsko liječenje ili traumu laka. Zbog navedenog se preporučuje profilaktička dekompresija ulnarnog živca u svih bolesnika s manje od 100 stupnjeva fleksije prije operacije, kao i u onih kod kojih se očekuje poboljšanje fleksije za više od 30 stupnjeva nakon operacijskog zahvata. Od slikovne obrade rutinski se koriste radiološke snimke u dva smjera. Dodatne pretrage kao što su CT i MR su indicirane u slučaju heterotopičnih osifikacija ili prisustva slobodnih zglobovnih tijela. Na RTG snimkama se tipično vide osteofiti i slobodna zglobova tijela, prije svega u fosi olekranona i koronoidnoj fosi. Jedna od najčešće upotrijebljenih klasifikacija je po Rettigu koja dijeli osteoartritis lakta u tri stadija (29). U 1. stadiju vidljivi su rubni osteofiti u ulnotrohlearnom dijelu zglobova, dok je radiokapitularni dio očuvan, 2. stadij karakterizira promjene u radiokapitularnom dijelu zgloba koji je još kongruentan, dok u 3. stadiju dolazi do radiokapitularne

subluksacije. Uvijek se počinje s konzervativnim liječenjem. Sastoje se od odmora, prilagodbe aktivnosti, primjene NSAR te fizikalne terapije uz korištenje ortoza. Učinak viskosuplementacije na osteoartritis lakta zasad je još nedovoljno istražen te se ne koristi rutinski. Neuspjeh konzervativnog liječenja usmjerava bolesnike operacijskom liječenju. Bolesnici s početnim i umjerenim osteoartritism su kandidati za artroskopsku ili otvorenu toaletu zglobo, dok se TEP lakta i interpozicijska artroplastika primjenjuju u bolesnika s teškim osteoartritism. Artroskopske ili otvorene toalete lakta rezervirane su za mlađe bolesnike (< 60 godina) s blagim do umjerenim promjenama te imaju za svrhu odstraniti osteofite, slobodna zglobna tijela i presjeći zglobnu čahuru. Artroskopija lakta može se činiti u položaju bolesnika na leđima, na boku i na trbuhi. Prednosti artroskopije u odnosu na otvorene metode su bolja vizualizacija uz manju kiruršku traumu što omogućuje brži poslijeoperacijski oporavak bolesnika. Otvorene toalete se čine najčešće kroz stražnji ili lateralni pristup. Treba spomenuti Outerbridge-Kashiwagihev proceduru kod koje se prvo pristupa u stražnji dio zglobo, a zatim kroz fenestraciju u fosi olekrani i u prednji dio zglobo iz kojeg se odstranjuju osteofiti koronoida, slobodna zglobna tijela te se čini presijecanje zglobne čahure. U prosjeku nakon dvanaest tjedana bolesnik se vraća uobičajenim radnim i sportskim aktivnostima. Interpozicijska artroplastika lakta se primjenjuje u bolesnika s teškim destruktivnim promjenama lakta koji imaju više funkcijске zahtjeve. Prednosti ovog zahvata su dugotrajnost u aktivnih bolesnika te činjenica da nema restrikcija u vezi s težinom koje se mogu nositi u operiranoj ruci. Najčešće se interpozicijska artroplastika izvodi s pomoću homologne Ahilove tetive te se nakon zahvata očekuje povećanje opsega pokreta uz dobar funkcionalni rezultat (28). Također je prednost zahvata kasnija mogućnost konverzije u TEP lakta. Najčešća komplikacija zahvata je nestabilnost lakta. TEP lakta je indicirana u bolesnika s teškim promjenama lakta koji imaju stalne bolove izražene kroz cijeli opseg kretanja, koji imaju izrazito smanjenje opsega kretanja te posljedično i izrazitu smanjenu funkciju. Zbog određenih restrikcija u aktivnostima koje slijede poslije operacije TEP lakta je indicirana u starijih osoba s malim funkcijskim zahtjevima. Jedina apsolutna kontraindikacija za zahvat je infekcija u području lakta, dok su relativne kontraindikacije neprimjeren mekotkivni pokrov, neurološki deficit te nesuradljivost bolesnika u poslijeoperacijskom liječenju i aktivnostima. Bolesnici s TEP lakta ne bi smjeli podizati teret teži od 5 kg te bi trebali izbjegavati ponavljanje dizanje tereta težeg od kilograma. Dijelovi potpune endoproteze lakta mogu biti povezani (sapeti i polusapeti) ili nepovezani (nesapeti). Uglavnom se čini zamjena ulnotrohleranog dijela zglobo iako se u posljednje vrijeme uvodi i dodatna komponenta za glavu radijusa radi što bolje stabilnosti i restauracije zglobne kinematike. Trenutačno se u svijetu najviše koriste polusapete cementne proteze koje restauriraju normalnu kinematiku zglobo lakta omogućujući uz fleksiju i ekstenziju i određenu pokretljivost u varus i valgus smjeru (5 – 10 stupnjeva) te rotacijske pokrete. Sapete, šarnirske proteze gube na popularnosti, ali se još koriste. Moguća je i parcijalna artroplastika samo distalnog humerusa kod komunitivnih osteoporotičnih prijeloma distalnog humerusa. TEP lakta su opterećene znatno većim brojem komplikacija od drugih zglobova (30,31). Moguće komplikacije su

dehiscencija rane, nestabilnost, insuficijencija tricepsa, ozljeda ulnarnog živca, periprotetički prijelom, periprotetička infekcija i aseptičko razlabavljenje koje je i najčešća komplikacija (30,31). Primjećena je tri puta veća vjerojatnost aseptičkog razlabavljenja u bolesnika mlađih od 65 godina pri ugradnji potpune endoproteze lakta (30).

## Rame

Iako s manjom prevalencijom od osteoartritisa kuka ili koljena, osteoartritis ramena uzrokuje velike potешkoće u uobičajenim aktivnostima oboljelih. Nešto je češći u žena nego u muškaraca i javlja se u otpriklje 15 % populacije starije od 40 godina i u oko 30 % populacije iznad 60 godina (32). Bolesnici se javljaju sa sporo progresivnim difuznim bolovima koji su neoštro lokalizirani u području ramena. Bolovi su prisutni i u mirovanju, ali se pojavljaju s aktivnostima i pokretima. Tijekom kliničkog pregleda pozornost treba obratiti na opseg pokreta u ramenu u bolesnika, kao i na stanje rotatorne manžete koje ima implikacije na odabir operacijskog zahvata. Također je nužan pregled vratne kralježnice zbog mogućnosti patologije koja se manifestira bolovima u ramenu. Tijekom pregleda često se nađu krepitacije, kao i smanjen opseg pokreta uz mišićnu slabost. Od slikovnih tehnika rutinski se čine radiološki snimci, i to pravi AP i aksilarna snimka. Pravi AP snimak ili snimak po Grasheyu se koristi kako bi se izbjegla superpozicija glave humerusa na rub glenoida i čini se unutrašnjoj rotaciji humerusa uz nagib toraka od 35 do 40 stupnjeva i radiološku kasetu na skapuli. Na snimkama se vidi suženje zglobnog prostora, osteofiti, subhondralna skleroza te ciste. Dodatna obrada se čini u sklopu prijeoperacijske pripreme. CT se koristi ponajprije zbog procjene stanja kosti glenoida, a ultrazvuk (UZV) i magnetska rezonancija (MR) imaju mjesto u dijagnostici zbog procjene rotatorne manžete, napose tetine supraspinatusa. Konzervativno liječenje počinje fizikalnom terapijom s vježbama za povećanje opsega pokreta te prilagodbom aktivnosti. Također se koriste paracetamol, salicilati te NSAR za kupiranje bolova. Intraartikularna aplikacija kortikosteroida je korisna u smanjenju bolova bolesnika, ali u kratkoročno, te gubi svoj učinak nakon nekoliko mjeseci. Također je važno napomenuti da se ne preporučuje davanje više od tri injekcije kortikosteroida. Viskosuplementacija se koristi u liječenju osteoartritisa ramena sa zasad rijetkim podacima u literaturi koji pokazuju dobre rezultate u smanjenju bolova i povećanju funkcije tijekom šest mjeseci. Konzervativno liječenje neće sprječiti progresiju bolesti, ali može biti uspješno u smanjenju bolova i povećanju opsega pokreta. Kirurške mogućnosti liječenja stupaju na scenu s neuspjehom konzervativnog liječenja. Najčešće korišteni operacijski zahvat i zlatni standard je TEP ramena. Druge mogućnosti su parcijalna endoproteza, resekcijska artroplastika, artroskopska ili otvorena toaleta uz sinoviekтомiju te artrodeza ramena. Artroskopska toaleta postaje sve prihvaćenija metoda u liječenju OA ramena zbog malog broja komplikacija i morbiditet povezanih s ovim zahvatom (33). Primjenjuje se u bolesnika s blagim promjenama, dok su rezultati kod uznapredovalih promjena slabiji. Tijekom zahvata moguće je učiniti toaletu hrskavičnih lezija, odstranjenje osteofita i slobodnih zglobnih tijela te presijecanje kapsule. Zahvat omogućuje smanjenje bolova uz povećanje opsega pokreta i poboljšanu funkciju, te odgada opsežnije operacijske zahvate, ali



Slika 7. RTG snimka reverzne potpune endoproteze ramena

Figure 7. Plain radiography of reverse total shoulder arthroplasty

ne zaustavlja bolest. *Resurfacing* artroplastika ramena je novija metoda koja se javila kao alternativa konvencionalnoj TEP. To je poštendnji zahvat koji se sastoji samo od minimalne resekcije zglobne površine na glavi humerusa te njezinog prekrivanja metalnom komponentom bez ostektomije humerusa. Zahvat može biti kombiniran sa zamjenom glenoidne komponenete. Prednosti su mu kraće trajanje operacije, manji morbiditet, manje periprotetičkih prijeloma te izbjegavanje resekcije kosti i na taj način čuvanje kosti za eventualne buduće zahvate. Također se tim zahvatom čuvaju postojeći anatomski odnosi ramena. Iako su kratkoročni i srednjoročni rezultati odlični i slični onima postignutima s TEP ramena, dugoročnih rezultata još nema (34). Zahvat je indiciran u mlađih bolesnika koji će u perspektivi tijekom života trebati barem jednu revizijsku operaciju. Parcijalna endoproteza ramena je tehnički manje zahtjevna od potpune endoproteze ramena te može biti indicirana u bolesnika s promjenama ograničenim na glavu humerusa uz očuvani i kongruentan glenoid. Iako nudi smanjenje boli i povećanje funkcije, ti se rezultati gube s vremenom, a u dugoročnom praćenju bolesnika primijeteno je više od 60 % s nezadovoljavajućim rezultatima te

potrebom konverzije u TEP ramena (35,36). Anatomska TEP ramena je indicirana u bolesnika kod kojih se medikamentoznom terapijom više ne mogu kupirati bolovi (32,36). Smatra se zlatnim standardom u operacijskom liječenju OA ramena. Sastoje se od humeralne komponente s metalnom glavom i stemom te glenoidne komponente od polietilena s metalnim nosačem ili bez njega. U najvećem broju slučajeva koriste se cementne endoproteze. U operaciji se koristi prednji deltopektorálni pristup na rame. Kontraindikacija za ugradnju potpune endoproteze ramena je aktivna infekcija u području ramena, kao i potpuni ispad funkcije deltoidnog mišića i rotatorne manžete. Poslijoperacijski rezultati znatno su bolji nego kod parcijalnih endoproteza ramena, i u kontroli boli i u funkcionskom smislu, uz znatno dulje preživljjenje. Najčešća komplikacija je aseptičko razlabavljenje glenoidne komponente poglavito u mlađih aktivnih bolesnika. Dok anatomske potpune endoproteze ramena imaju odlične rezultate u slučaju intaktne rotatorne manžete, u slučaju ispada njezine funkcije rezultati su znatno lošiji. Rotatorna manžeta je aktivni stabilizator ramena i u slučaju njezine rupture centar rotacije zglobo se pomiče kranijalno te tako stvara sile koje djeluju ekscentrično na glenoid, što pogoduje razlabavljenju glenoidne komponente. Zbog navedenog su dizajnirane tzv. reverzne TEP ramena. Kod reverzne endoproteze konveksno zglobno tijelo postaje glenoid, dok konkavnu zglobnu površinu imitira humerus. Na taj se način postiže medializacija i distalizacija centra rotacije, što povećava krak sile deltoida i njegov okretni moment, sve zajedno postižući veću pokretljivost, ali i veću inherentnu stabilitet zgloba. Reverzne TEP su se pokazale učinkovitima u smanjenju boli, povećanju opsega pokreta i povećanju funkcije bolesnika u kratkoročnom i srednjoročnom razdoblju, ali dugoročne studije koje bi potvrstile obećavajuće rezultate još nedostaju (37). Artrodeza ramena je kirurški postupak kojim se izvodi ukočenje ramena. Iako suvremena ortopedijska nastoji očuvati i vratiti izgubljenu funkciju, artrodeza i dalje ima mjesto u operacijskom liječenju. U današnje vrijeme indikacije za artrodezu su skučene i uključuju izrazito velik koštani defekt, gubitak funkcije deltoidnog mišića i rotatorne manžete te se zapravo najviše koristi kao zadnja mogućnost nakon iscrpljivanja ostalih operacijskih mogućnosti. Ukočenje se postiže vanjskim fiksatorom ili unutrašnjim implantatima u funkcionskom položaju ramena od 20 do 40 stupnjeva abdukcije, od 20 do 30 stupnjeva antefleksije i od 25 do 40 stupnjeva unutrašnje rotacije. Artrodeza je zahvat s relativno malim brojem komplikacija i visokim zadovoljstvom bolesnika.

### Gležanj

OA gležnja zahvaća 1 – 4 % populacije, što je donekle začuđujuće mali broj s obzirom na malu dodirnu površinu zgloba i velike sile koje svakodnevno podnosi tijekom stajanja i kretanja. Javlja se u nešto mlađih bolesnika. To se objašnjava većim regenerativnim kapacitetom hrskavice gležnja. Smatra se da je etiologija OA gležnja posttraumatска, dok se primarni OA gležnja javlja u samo 10 % slučajeva (38). Bolesnici se uglavnom žale na bolove pri hodanju, nestabilnost, šepanje te na smanjenu funkciju gležnja. Osnovni cilj liječenja je smanjiti bolove. U tu se svrhu koristi medikamentozna terapija paracetamolom i NSAR, ali se bolesniku može pomoći i štakama te raznim rasteretnim ortozama. *Ankle-foot* ortoze (AFO) zasnivaju

se na kontroli usmjerenja talusa u zgloboj viljuški te na ograničavanju pokreta u zglobu tijekom hodanja smanjujući tako bol. Viskosuplementacija se povremeno koristi u gležnju s vrlo malim brojem studija u literaturi koje zasad navode dobre kratkoročne rezultate u početnim stadijima bolesti. Artroskopska toaleta gležnja je najučinkovitija u bolesnika koji u pozadini tegoba imaju impingement i omogućuje kratkotrajno smanjenje bolova. Gležnjevi s uznapredovalim stadijima bolesti nisu dobri kandidati za artroskopsku kirurgiju i najčešće progrediraju prema opsežnijim otvorenim operacijama, napose artrodezi i potpunoj endoprotezi gležnja. OATS (*osteochondral autograft transfer system*) je zahvat kod kojeg se transplantira homologni osteohondralni presadak. Ima vrlo uske indikacije te je rezerviran za mlađe bolesnike, urednog tjelesnog indeksa (*body mass index*, BMI), urednog usmjerena zgloba s očuvanim opsegom pokreta, što se rijetko viđa u OA gležnja. Zbog navedenog ima vrlo visok broj komplikacija i neuspjeha od gotovo 70 % (38). Distrakcijska artroplastika je zahvat kojim se s pomoću vanjskog fiksatora postiže distrakcija u zglobu, što vodi smanjenju bolova i regeneraciji hrskavice. Izrazito se rijetko koristi s ograničenim podacima u literaturi. Artrodeza gležnja se smatra zlatnim standardom liječenja OA gležnja. Omogućuje dobru kontrolu bolova, ali limitirana je potrebom za dugotrajnom poslijeoperacijskom imobilizacijom, relativno visokim brojem pseudartroza, poteškoćama pri hodu po neravnom terenu te povećanim rizikom za OA susjednih zglobova.

Artrodeza se postiže uporabom ili vanjskog fiksatora, pločama i vijcima ili samo vijcima, otvorenom metodom ili artroskopski asistirano. TEP gležnja bilježi stalni porast broja ugrađenih. Na tržištu je treća generacija endoproteza koje su danas najčešće bescementne, s fiksnom podlogom uz manju resekciiju kosti i čuvanje ligamenata. Noviji dizajni omogućuju ugradnju sve do 30 stupnjeva varus deformiteta. Bez obzira na novije dizajne i dobre kratkoročne rezultate, pogotovo u kontroli bolova, i dalje se revidira i do 10 % endoproteza gležnja, što je mnogo veći broj nego kod drugih lokalizacija (1,37). Mlađi, teži i aktivniji bolesnici nažalost imaju i lošije rezultate uz brže razlabavljenje endoproteze gležnja.

### Zaključak

Temeljno liječenje OA je fizikalna terapija uz prilagodbu aktivnosti i gubitak na tjelesnoj težini, a nadopunjuje s međikamentoznom terapijom. Svrha operacijskog liječenja je smanjiti bolove te poboljšati bolesnikove funkcije. Potpuna ili totalna artroplastika tijekom koje se odstranjuju sve zglobne površine zlatni je standard s kojim se svи drugi zahvati uspoređuju, te je najpredviđljiviji zahvat u smanjenju bolova. TEP je jedna od najuspješnijih operacija u medicini općenito te se koristi u najvećem broju bolesnika s OA, dok se svи drugi operacijski zahvati danas izvode iznimno rijetko. Rano kirurško liječenje potiče se zbog golema funkcijskih dobitaka za bolesnika, smanjenja bolova, kao i ušteda u zdravstvu.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

### Literatura

- Miller MD, Thompson SR, Hart JA. Review of Orthopaedics. 6. izd. Philadelphia: Elsevier; 2012.
- Brand RA, Callaghan JJ, Johnston RC. Total hip reconstruction. Iowa Orthop J. 1991;11:19-42.
- Courpied JP, Caton J. Total hip arthroplasty, state of the art for the 21st century. Int Orthop. 2011;35:149-50.
- Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. BMJ. 2004;328:869.
- Lippiello L, Woodward J, Karpman R i sur. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. Clin Orthop Relat Res. 2000;381:229-40.
- Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA i sur. Viscosupplementation with hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. J Rheumatol. 1996;23:1579-85.
- Hsu WK, Mishra A, Rodeo SR i sur. Platelet-rich plasma in orthopaedic applications: evidence-based recommendations for treatment. J Am Acad Orthop Surg. 2013;21:739-48.
- Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K i sur. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21:175-85.
- Learmont ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. Lancet. 2007;370:1508-19.
- Lavernia CJ, Iacobelli DA, Brooks L i sur. The Cost-Utility of Total Hip Arthroplasty: Earlier Intervention, Improved Economics. J Arthroplasty. 2015;30:945-949.
- Scott WN. Insall & Scott Surgery of the Knee. 5. Izd. Philadelphia: Elsevier; 2012.
- Wright RW. Osteoarthritis Classification Scales: Interobserver Reliability and Arthroscopic Correlation. J Bone Joint Surg Am. 2014;96:1145-51.
- Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SM. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2008;67:1034-6.
- Wai EK, Kreder HJ, Williams JI. Arthroscopic débridement of the knee for osteoarthritis in patients fifty years of age or older: utilization and outcomes in the Province of Ontario. J Bone Joint Surg Am. 2002;84:17-22.
- Aglietti P, Buzzi R, Vena LM i sur. High tibial valgus osteotomy for medial gonarthrosis: a 10- to 21-year study. J Knee Surg 2003;16:21-6.
- Newman J, Pydisetty RV, Ackroyd C. Unicompartmental or total knee replacement: the 15-year results of a prospective randomised controlled trial. J Bone Joint Surg Br. 2009; 91:52-7.
- Losina E, Thornhill TS, Rome BN i sur. The dramatic increase in total knee replacement utilization rates in the United States cannot be fully explained by growth in population size and the obesity epidemic. J Bone Joint Surg Am. 2012;94:201-7.
- Fehring TK, Odum S, Griffin WL i sur. Early failures in total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2001;392:315-8.
- MacDonald JH, Agarwal S, Lorei MP i sur. Knee arthrodesis. J Am Acad Orthop Surg. 2006; 14:154-63.

Delimar D. i sur. Kirurško liječenje osteoartritisa

20. Hoaglund FT. Primary osteoarthritis of the hip: a genetic disease caused by European genetic variants. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:463-8.
21. Hofstede SN, Vliet Vlieland TP, van den Ende CH i sur. Variation in use of non-surgical treatments among osteoarthritis patients in orthopaedic practice in the Netherlands. *BMJ Open.* 2015;5:e009117.
22. Daivajna S, Bajwa A, Villar R. Outcome of arthroscopy in patients with advanced osteoarthritis of the hip. *PLoS One.* 2015;10(1):e0113970.
23. Leunig M, Ganz R. The evolution and concepts of joint-preserving surgery of the hip. *Bone Joint J.* 2014;96:5-18.
24. Oral E, Christensen SD, Malhi AS i sur. Wear resistance and mechanical properties of highly cross-linked, ultrahigh-molecular weight polyethylene doped with vitamin E. *J Arthroplasty.* 2006;21:580-91.
25. Smith T, Blake V, Hing C. Minimally invasive versus conventional exposure for total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of clinical and radiological outcomes. *Int Orthop.* 2011;35:173-84.
26. Berstock JR, Blom AW, Beswick AD. A systematic review and meta-analysis of complications following the posterior and lateral surgical approaches to total hip arthroplasty. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97:11-6.
27. Macpherson G, Breusch S. Metal-on-metal hip resurfacing: A critical review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131:101-10.
28. Papatheodorou IK, Baratz ME, Sotereanos DG. Elbow arthritis: current concepts. *J Hand Surg Am.* 2013;38:605-13.
29. Rettig LA, Hastings H 2nd, Feinberg JR. Primary osteoarthritis of the elbow: lack of radiographic evidence for morphologic predisposition, results of operative debridement at intermediate follow-up, and basis for a new radiographic classification system. *J Shoulder Elbow Surg.* 2008;17:97-105.
30. Cil A, Veillette CJ, Sanchez-Sotelo J i sur. Linked elbow replacement: a salvage procedure for distal humeral nonunion. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:1939-50.
31. Sanchez-Sotelo J, Morrey BF. Total elbow arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011; 19:121-5.
32. Chillemi C, Franceschini V. Shoulder osteoarthritis. *Arthritis.* 2013;2013:370231.
33. Bishop JY, Flatow EL. Humeral head replacement versus total shoulder arthroplasty: clinical outcomes--a review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005;14:141S-6S.
34. Burgess DL, McGrath MS, Bonutti PM i sur. Shoulder resurfacing. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:1228-38.
35. Levine WN, Fischer CR, Nguyen D i sur. Long-term follow-up of shoulder hemiarthroplasty for glenohumeral osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:e164.
36. Pinkas D, Wiater JM, Spencer EE Jr i sur. Shoulder prosthetic arthroplasty options in 2014: what to do and when to do it. *Instr Course Lect.* 2015;64:193-202.
37. Westermann RW, Pugely AJ, Martin CT i sur. Reverse Shoulder Arthroplasty in the United States: A Comparison of National Volume, Patient Demographics, Complications, and Surgical Indications. *Iowa Orthop J.* 2015;35:1-7.
38. Rao S, Ellis SJ, Deland JT i sur. Nonmedicinal therapy in the management of ankle arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:223-8.

## EARLY SCLERODERMA

### RANA SKLERODERMA

Silvia Bellando Randone, Marco Matucci Cerinic

Department of Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology AOUC, University of Florence, Florence, Italy

Correspondence to:

**Silvia Bellando Randone, MD**

Department of Experimental and Clinical Medicine

Division of Rheumatology AOUC, University of Florence

Viale Pieraccini 18, I-50139 Florence, Italy

E-mail: s.bellandorandone@gmail.com

Received: 09.09.2015.

Accepted: 20.09.2015.

### Abstract

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease, characterized by a high level of clinical heterogeneity and associated with a high morbidity along with the highest disease-specific mortality of all autoimmune connective tissue diseases. SSc is quite easy to diagnose in the advanced phase, i.e., when it has already evolved to obliterative vasculopathy and skin and internal organ fibrosis, but it is difficult to establish a diagnosis in the early phase. This limits the possibility to start early treatment, as well as the potential for prevention of disease evolution and tissue damage. Raynaud's phenomenon (RP) has been proposed as one of the defining clinical features for the diagnosis of "early" SSc, so that particular attention should be paid to this symptom, even in the absence of other signs of the disease. Based on previous diagnostic criteria, the diagnosis of SSc can be delayed for several years after the onset of RP, and even after the onset of the first non-RP symptom.

This time gap between symptoms and diagnosis, mainly based on dermal or internal organ fibrosis, is a "window

of opportunity" that could represent a chance to intervene earlier in the disease course, thus potentially preventing organ damage.

The definition of Very early SSc has been proposed as a state characterized by RP, puffy fingers, disease-specific autoantibodies, and pathognomonic microvascular alterations at capillaroscopy, without skin and internal organ involvement. In patients with the above symptoms further investigations such as esophageal manometry, B-mode echocardiography, and lung function tests are recommended to detect preclinical alterations of internal organs in SSc. Recently, new classification criteria have been proposed with the goal to identify patients in the earliest phase of the disease. However, as predictors of the future course of the disease are still unknown, patients must be followed up regularly, even though the ideal frequency of visits has not yet been established.

**Keywords:** systemic sclerosis, early diagnosis, treatment, classification criteria, early systemic sclerosis

### Sažetak

Sustavna skleroza (SSc) je kronična autoimuna bolest obilježena visokim stupnjem heterogenosti i povezana s visokim morbiditetom, kao i s najvišim mortalitetom specifičnim za samu bolest, u odnosu na sve druge autoimmune bolesti vezivnog tkiva. SSc moguće je jednostavno dijagnosticirati u uznapredovaloj fazi, dakle kad se već razvila obliterativna vaskulopatija te fibroza kože i unutrašnjih organa, ali teško je postaviti dijagnozu u ranoj fazi bolesti. Ta činjenica ograničuje mogućnost ranog liječenja i potencijalnog preveniranja razvoja bolesti i oštećenja tkiva. Raynaudov fenomen (engl. skr. RP) predložen je kao jedno od definirajućih kliničkih obilježja za dijagnozu „rane“ SSc te stoga pozornost valja poglavito usmjeriti na taj simptom, čak i u slučaju odsustva drugih znakova bolesti. Na temelju prethodnih dijagnostičkih kriterija dijagnoza SSc može biti postavljena nakon više godina od početka RP, pa i nakon pojave prvih simptoma nevezanih za RP.

Ovaj je vremenski raskorak između pojave simptoma i postavljanja dijagnoze, ponajprije temeljen na fibrozi

kože i unutrašnjih organa, „prozor mogućnosti“ koji bi mogao biti vrijeme za intervenciju u ranoj fazi bolesti te time potencijalno prevenirati oštećenje organa.

Prijedlog definicije vrlo rane SSc jest stanje obilježeno RP-om, difuznom oteklinom prstiju, pozitivnim protutijelima specifičnim za bolest i patognomoničnim mikrovaskularnim promjenama vidljivima na kapilaroskopiji, a bez zahvaćenosti kože i unutrašnjih organa. U bolesnika s navedenim simptomima, radi otkrivanja pretkliničkih promjena na unutarašnjim organizma u SSc, mogu se provesti i pretrage kao što su ezofagealna manometrija, eho-kardiografija u B-modu i funkcionalni testovi pluća. Nedavno su predloženi novi klasifikacijski kriteriji radi identificiranja bolesnika u najranijoj fazi bolesti. Međutim, prediktori tijeka bolesti i dalje su nepoznati te je stoga potrebno redovito praćenje, iako idealna učestalost kontrolnih pregleda nije utvrđena.

**Ključne riječi:** sustavna skleroza, rana dijagnoza, liječenje, klasifikacijski kriteriji, rana sustavna skleroza

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic disease, characterized by fibrosis of the skin and internal organs, small-vessel vasculopathy, and immune abnormalities with autoantibody production. It was defined as “one of the most terrible of all human ills” and a “shrinking skin of steel” by William Osler in 1898, highlighting the devastating complications affecting SSc patients. It is a heterogeneous disease associated with a high morbidity and with the highest disease-specific mortality of all autoimmune connective tissue diseases (1, 2). In several studies, the incidence of SSc is reported to be between 4 and 20 new cases per 1,000,000, with a prevalence ranging between 30 and 450 cases per 1,000, 000 (3-5). Moreover, the patient’s appearance changes owing to skin sclerosis, muscle atrophy, and joint contracture; consequently, SSc also has a substantial impact on the patient’s emotional and psychological well-being (6, 7), resulting in loss of function, impairment of quality of life, and a high socio-economic cost. This unpredictable disease still represents a great challenge for the rheumatologist because, despite the many advances made in the understanding of the pathogenetic pathways and the development of new targeted therapies, early diagnosis remains the weak point, although it is the crucial element in the management of SSc patients (8). Thus, it is fundamental to focus on the earliest signs of the disease, to look for valid predictors of its evolution, and to perform a close follow up of patients in order to capture the slightest change in the clinical condition as soon as possible. Population-based studies showed that mild SSc is a more frequent disease than has previously been suspected (9).

In fact, SSc is quite easy to diagnose in the advanced phase, when characterized by an obliterative vasculopathy and skin and internal organ fibrosis, but diagnosis can be difficult in the early phases. The current classification criteria used for the diagnosis, the American College of Rheumatology (ACR) or LeRoy and Medsger criteria (10, 11), which allow only for the identification of patients with skin thickness, are thus not sensitive to early diagnosis of SSc when this feature is usually missing. This suggests that the diagnosis and, consequently, appropriate treatment are delayed until skin involvement and/or internal organ involvement are evident (12-14), and the damage is probably already irreversible (9).

Raynaud’s phenomenon (RP) is the most common initial symptom in many connective tissue diseases (CTDs), and particularly in SSc (15, 16). Despite its poor specificity, it has been proposed as one of the defining clinical features for the diagnosis of “early” SSc (10). In fact, it is considered as the main sentinel sign to identify patients at higher risk of developing SSc. Thus great attention is devoted to the identification of its true diagnostic value, particularly in combination with other typical early features of SSc. In a large prospective study, Koenig et al. showed that RP patients with SSc marker autoantibodies and/or typical capillaroscopic abnormalities but without any other clinical manifestations, are 60 times more likely to develop definite SSc (by ACR preliminary criteria) than other RP patients (17). RP may sometimes precede the onset of cutaneous or visceral sclerosis by decades (especially in its limited form), and for this reason particular attention should be paid to this symptom even in the absence of other signs of the disease. Nevertheless, based on previous diagnostic

criteria, the diagnosis of SSc can be delayed for several years after the onset of RP, and even after the onset of the first non-RP symptom.

Preliminary data from the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) data indicate that the time gap between the onset of RP and the first non-RP symptom or sign in SSc is a mean of 4.8 years in limited cutaneous SSc (lcSSc) and 1.9 years in diffuse cutaneous SSc (dcSSc) (14). The delay between symptoms and diagnosis, mainly based on dermal or internal organ fibrosis, could be considered as a “window of opportunity” for these patients, allowing rheumatologists to intervene earlier in the disease course, thus potentially preventing organ damage.

To decrease the diagnostic delay, the identification of other earliest signs and symptoms of the disease are considered fundamental in the clinical practice. Today the variety of SSc diagnostic and classification criteria at our disposal enables us to identify SSc patients as early as possible, in order to block or slow the disease progression and reach an early monitor of organ-based complications.

In the past, SSc was classified and diagnosed according to the ACR classification criteria (1980), which required either the presence of skin sclerosis proximal to the MCP or MTP joints, or the presence of two of three secondary criteria (sclerodactyly, digital ulcers, or lung fibrosis) (18). To overcome the limitations of these ACR criteria, many classification schemes have been developed, but all of them distinguish between limited cutaneous SSc (the skin lesions are distal to the elbows and knees +/- the face) and diffuse cutaneous SSc (the skin involvement is proximal to the elbows and knees, often including the trunk +/- face) (10, 11).

In 2001, Le Roy and Medsger proposed criteria for the diagnosis and classification of “early” SSc, including RP with SSc-type nailfold capillary pattern (giant capillaries and/or avascular areas) and/or SSc specific autoantibodies (10). Three years later, Medsger TA jr identified early SSc as a disease stage that precedes the development of atrophic lesions and irreversible vascular occlusion in dSSc (<3 years from the first non-RP symptom) or lSSc (<5 years) (17). In 2008, early SSc patients with a high probability of developing SSc during a long-term follow up were considered those with RP and SSc-specific autoantibodies, or typical capillaroscopic abnormalities, or both (17).

The new criteria proposed by EUSTAR (European League Against Rheumatism Scleroderma Trial and Research Group) represent a turning point in the approach to the diagnosis of SSc. According to these criteria, a very early diagnosis of SSc (VEDOSS) is suspected in the presence of the three red flags (RP, PF, and antinuclear antibody (ANA) positivity), and also if disease-specific autoantibodies (anticentromere Ab (ACA) or anti-topo I Ab (Scl70)) or microvascular alterations are detected by nailfold videocapillaroscopy. If all of the above are present, the final diagnosis of VEDOSS is made. These criteria have been selected by a wide Delphi technique among experts on systemic sclerosis (18). Besides, it was shown that PF is a fundamental clinical criterion of the very early phase (20), and for this reason PF was also included in the recently revised ACR/EULAR classification criteria for SSc (20). If a patient fulfills the VEDOSS criteria, further investigations to assess internal organ involvement are mandatory. In particular, esophageal manometry, B-mode

echocardiography, lung function tests, and esophageal manometry are recommended to detect preclinical alterations of internal organs in SSc.

More recently, an international ACR/EULAR collaborative initiative developed new classification criteria for SSc. Seven new items (including RP, puffy fingers, fingertip lesions, telangiectasias, abnormal nailfold capillaries, SSc-related autoantibodies, pulmonary arterial hypertension, and/or lung disease) were identified and weighted, and a provisional threshold was proposed (20). A total score of 9 or more allows to classify a patient as affected by systemic sclerosis. The presence of skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the MCP joints is a sufficient criterion to reach 9 points. The higher sensitivity of these new classification criteria in respect to the previous ACR criteria has been recently reported with the analysis of a cohort of 304 patients with early or established SSc, demonstrating that they classified more patients as definite SSc patients than the previous ACR criteria (21, 22). To highlight the importance of early diagnosis, Valentini et al. have shown that the internal organ involvement in SSc is early and subclinical, and could also be present in patients without skin involvement (23). In a high proportion of patients studied they reported early cardiac involvement with an inverted mitral E/A ratio, early lung involvement with a reduction of transfer factor for carbon monoxide (TLCO) less than 80% of the predictive value, and/or a basal lower esophageal sphincter pressure of <15mmHg (i.e., early esophageal involvement). These data could identify a subset of SSc patients who have already evolved to an early organ involvement and therefore might be identified as early rather than very early SSc. Interestingly, Lepri et

al. found that in the very early phase an esophageal and anorectal involvement could also be present in SSc patients (24). Additionally, digital ulcers, a common vascular complication in SSc, seem to be a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. Since DUs represent a high socio-economic cost, the early detection of patients with a high risk of developing DUs could allow a preventive treatment, with a reduction of morbidity and social costs (25).

More recently, Valentini et al. have considered early SSc as a disease stage in which classification criteria are not yet satisfied, and there are different degrees of probability to develop the full-blown disease ranging from low to very high, but without absolute certainty (26).

However, when a very early SSc diagnosis is made, there are two possibilities: first, the patient does not fulfill the ACR/EULAR criteria for SSc and should be followed up closely and evaluated before a treatment is chosen; second, the patient already fulfills the ACR/EULAR criteria for SSc and further investigations show an internal organ involvement, thus classifying the patient as early SSc.

In conclusion, today an early diagnosis of SSc and a definite SSc classification are mandatory to achieve an early window of opportunity in order to decide whether an aggressive treatment is necessary (27). As reliable predictors of the future course of the disease are still unknown, the patients must be followed up regularly, even though the ideal frequency of visits has not yet been established. Further studies are required to identify predictors of evolution that will allow us to understand which patients will evolve to an established disease with visceral involvement, in order to treat them promptly before internal organ damage occurs (28).

**Declaration on conflict of interest:** The author declares that there is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Fett N. Scleroderma: Nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: Facts and controversies. Clinics in Dermatology. 2013;31:432–7.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol. 1988;15:202.
3. Chiffolt H, Fautrel B, Sordet C, Chateleu E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systemic literature review . Semin Arthritis Rheum. 2008;37:223–35.
4. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum. 2003;48:2246–55.
5. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am. 2003;29:239–54.
6. Del Rosso A, Boldrini M, D'Agostino D, et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis as measured by the Short Form 36: relationship with clinical and biologic markers. Arthritis Rheum. 2004;51:475–81.
7. Valentini, Matucci Cerinic M. Disease specific quality indicators, guidelines and outcome measures in scleroderma. Clin Exp Rheumatol. 2007;25:159–62.
8. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. J Clin Invest. 2007;117:557–67.
9. Czirjak L, Matucci-Cerinic M. Beyond Raynaud's phenomenon hides very early systemic sclerosis: the assessment of organ involvement is always mandatory. Rheumatology. 2011;50:250–1.
10. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol. 2001;28:1573–6.
11. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1980;23:581–90.
12. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. Arthritis Rheum. 2001;44:735–6.
13. Hudson M, Taillefer S, Steele R, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25:754–7.
14. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis. 2007;66:754–63.
15. Bellando Randone S, Cutolo M, Czirjak L, Matucci Cerinic M. Mixed connective tissue disease, a roundabout to rheumatic diseases? Curr Rheumatol Rev. 2009;5:133–40.

Bellando Randone S. et al. Early scleroderma

16. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, et al. To be or not to be, ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:589-98.
17. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3902-12.
18. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al.; EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:476-81.
19. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al.; and the EU-STaR co-workers. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2087-93.20. V a n den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747-55.
21. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1454-8.
22. Fransen J, Johnson SR, van den Hoogen F, et al. Items for developing revised classification criteria in systemic sclerosis: results of a consensus exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:351-7.
23. Valentini G, Cuomo G, Abignano G et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and preclinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology.* 2011;50:317-23.
24. Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:124-8.
25. Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:72-6.
26. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Iudici M, Vettori S. The concept of early systemic sclerosis following 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev.* 2014; 10:38-44.
27. Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the many faces of Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:319-21.
28. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR/EUSTAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8.

## REUMATSKE I MALIGNE BOLESTI – GDJE JE POVEZANOST?

### RHEUMATIC DISEASES AND MALIGNANCY – WHERE IS THE ASSOCIATION?

Višnja Prus, Jasmina Milas-Ahić, Željka Kardum, Ivana Kovačević

Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju

Klinika za unutarnje bolesti, Osijek

Klinika za unutarnje bolesti, Osijek

Adresa za dopisivanje:

**Doc. dr. sc. Višnja Prus, dr. med.**

Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju

Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

E-mail: prus1@net.hr

Zaprmljeno: 16. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

#### Sažetak

Bolesnici s upalnim autoimunim reumatskim bolestima imaju povećan rizik od obolijevanja od malignih bolesti, uključujući limfoproliferativne sindrome i leukemijske, osobito one s reumatoidnim artritisom, sistemskim lupusom, Sjögrenovim sindromom, dermatomyozitom i sistemskom sklerozom. Povećana učestalost malignih bolesti dovodi se u vezu s autoimunošću, kroničnom upalnom aktivnošću, ali i imunomodulatornom i

imunosupresivnom terapijom. Reumatske tegobe mogu biti dio slike paraneoplastičkog sindroma što dodatno utječe na diferencijalnu dijagnozu, praćenje tijeka bolesti i izbor terapije uz procjenu individualnog rizika i utjecaja okolišnih čimbenika.

**Ključne riječi:** reumatske bolesti, malignitet, komorbiditet, paraneoplastički sindrom, terapija

#### Abstract

Patients with inflammatory autoimmune rheumatic diseases, especially those with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, dermatomyositis, and systemic sclerosis, are at increased risk of malignancies, including leukemia and lymphoproliferative syndromes. An increased incidence of malignant disease is associated with autoimmunity, chronic inflammatory activity, as well as immunomodulatory and immunosuppressive

therapy. Rheumatic manifestations can be part of paraneoplastic syndrome, which may further affect the differential diagnosis, disease monitoring, or treatment strategies along with the assessment of individual risks and the impact of environmental factors.

**Keywords:** rheumatic disease, malignancy, comorbidity, paraneoplastic syndrome, treatment

#### Uvod

Bolesnici s reumatskim bolestima imaju povećan rizik od razvoja malignih bolesti, što je posljedica međudjelovanja autoimunosti, kronične upalne aktivnosti, ali i primjene imunosupresivne terapije u liječenju reumatskih bolesti (1,2). U nekim slučajevima okolišni čimbenici povećavaju rizik za kronične upalne reumatske bolesti i malignitet te pridonose komorbiditetu (3). Muskuloskeletalne tegobe mogu biti i dio kliničke slike paraneoplastičkih sindroma, što otežava diferencijalnu dijagnozu i liječenje (4).

#### Koncept autoimunosti i tumorogeneze

Intaktan imunosni sustav smatrao se godinama moćnom branom za razvoj malignih bolesti. Posljedično, imunosupresivno liječenje bilo bi izravan rizik za razvoj malignih bolesti (5). Novi dokazi u središtu zbivanja stavljaju kroničnu upalnu aktivnost za pojavnost malignoma pa bi smanjenje upalne aktivnosti uporabom imunosupresivne terapije smanjivalo rizik od razvoja malignih bolesti.

Povezanost sistemskih autoimunih bolesti i limfoproliferativnih sindroma podudarna je s kroničnom proliferacijom stanica B i kroničnom limfocitnom aktivacijom (Anic,7), osobito u Sjögrenovom sindromu (8), ali se zapaža i u sistemskom lupusu i reumatoidnom artritisu (9,10). Pretjerani i intolerantni autoimuni odgovor uzrokuje oštećenje i upalu što može dovesti do fokalne ili sistemske malignosti.

#### Povezanost upale i maligniteta

Upala može nastati kao posljedica utjecaja obrambenih ili okolišnih čimbenika, infekcije ili autoimune bolesti. Upalne stanice prisutne su u većini solidnih tumora. Tumor-povezani (asociirani) makrofagi promoviraju preživljavanje, proliferaciju i rast tumorskih stanica te njihovu diseminaciju i lošu su prognostički pokazatelj (11). Imunosni odgovor za uklanjanje mutiranih stanica u okviru imunosnog nadzora podrazumijeva aktivaciju upalnih stanica. Navedeno je potkrijepljeno brojnim kliničkim

studijama. Upala pridonosi razvoju tumorogeneza. Mnogi su tumori povezani s kroničnom upalnom aktivnošću kao posljedicom genetskih čimbenika uz okolišne nokse koji dovode do pojave autoprotutijela, autoreaktivnih linija i poremećaja regulatornih mehanizama z nedostatak ili proboj tolerancije. Mnoge su studije potvrdile da dugo-trajno uzimanje nesteroidnih antireumatika (NSAR) i acetilsalicilne kiseline smanjuju pojavnost tumora. Ključni korak čini se inhibicija prostaglandina u sintezi arahidonske kiseline.

Kronična upala rezultira brojnim sustavnim poremećajima i manifestacijama s razvojem komplikacija i komorbiditeta, a može izaziva i inicijaciju tumora djelujući izravno na promjene DNK, čineći stanice osjetljivijima na onkogene. Upalni medijatori – citokini (TNF, IL 1, IL 6, faktori rasta), kemokini i proteaze koje sintetiziraju tumor-asociirani limfociti i makrofagi mogu pospreći rast tumora i pojavu metastaza djelujući na njihovo preživljavanje, proliferaciju, migraciju i invaziju u druga tkiva. Tumor-asociirani makrofazi oslobađaju upalne medijatore koji djeluju na tumorsku angiogenezu, limfaangiogenezu uz produkciju faktora rasta TGF beta i IL-10 koji mogu neposredno inhibirati imunosni odgovor. Na molekularnoj razini NF-kB koji se smatra tumorskim promotorom i središnji je unutarstanični provodnik upalnog signala, objedinjujući signale iz okolišnih promjena nastalih upalom, autoimunošću i oštećenjem tkiva, pomaže pretvorbu tumor-asciranih makrofaga u tumor-promovirajući fenotip. NF-kB regulira ekspresiju IL6 koji ima važnu ulogu u imunosnom odgovoru. Nekoliko proučalnih citokina kao što su TNF i IL-1 snažni su aktivatori NF-kB-a koji reguliraju transkripciju više upalnih gena i tako pojačavaju upalni signal. NF-kB regulira i ekspresiju IL-6 koji ima važnu ulogu u imunosnom odgovoru. U tijeku je više kliničkih studija koje testiraju specifično djelovanje lijekova na pojedine upalne čimbenike i signalne puteve radi sprečavanja rasta i širenja tumora (12).

Aktivacija upalnih stanica dio je imunosnog odgovora za uklanjanje mutiranih stanica kao dio tzv. imunosnog nadzora. Oštećeni proteini ili peptid-MHC kompleks na površini mutiranih malignih stanica prepoznaju se i određuju za eliminaciju imunosnim sustavom. Imunoeditiranje, odnosno imunosno uredivanje podrazumijeva uklanjanje više imunogeničnih stanica; postoje se od tri faze: eliminacije, ekvilibrija i bijega kao posljedice razvoja rezistencije na eliminaciju imunosnim odgovorom. Uspješna inhibicija rasta tumora uključuje definiranu smrt stanice i mehanizam uklanjanja CD8+ citotoksičnim limfocitima i NK stanicama (13,14).

Na staničnoj razini T-stanice u tumorskom okruženju pridonose antitumorskoj imunosnoj aktivnosti posredujući između antigen-predočnih molekula (APC) koje predočavaju tumor-pridružene antigene TAA (eng. *tumor-associated antigens*). U odgovoru na TAA tumor-infiltrativni limfociti (TIL) mogu proizvoditi izvršne molekule uključujući granzime, perforine, citokine i INF-gama koji su izravno citotoksični na tumor. U više studija prisutnost TIL-a bila je izravno povezana s boljom prognozom i preživljavanjem. Ako imunosni sustav ne uništi malignom, on postaje klinički važan. Tumorski bijeg može nastati i zbog razvoje imunotolerancije na tumor. Regulatorne T stalice (Tregs), osobito Foxp3+CD25+CD4+ Tregs, suprimiraju imunosnu aktivnost, migriraju u tumor i drenažne

limfne čvorove slabeći antitumorski imunosni odgovor (14). Depleacija Treg u tumoru slabim imunosnu toleranciju i pojačava antitumorskiju imunost. Uspješan antitumorski odgovor može provocirati unakrsnu reaktivnost i razvoj autoimunosti i upale. Višestruka povezanost autoimunosti, kronične upale i malignoma može utjecati na različite ishode uvažavajući pritom individualnost, ali i utjecaj okolišnih čimbenika.

### Autoimunost, kronična upala i malignomi

Analiza više od 1400 članaka objavljenih od 2001. do 2011. godine na mrežnim stranicama PubMeda uporabom ključne riječi upozorila je na povezanost autoimunih, kroničnih upalnih i malignih bolesti. Pregledom literature potvrđena je povezanost između 23 autoimune i upalne bolesti i razvoja malignoma (11).

### Epidemiološki podaci

#### Malignitet i reumatoidni artritis (RA)

Rizik pojavnosti raka procijenjen je u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) u velikoj studiji u kojoj su upotrijebljeni podaci iz Kalifornijskog registara za razdoblje od 1991. do 2002. (15). Praćeno je oko 400 000 bolesničkih godina s obzirom na povećan rizik od razvoja limfoproliferativnih tumora u oboljelih od RA. Muškarci su imali veći rizik za razvoj bolesti raka pluća, jetara i jednjaka, a manji rizik za razvoj karcinoma prostate. Žene su imale manji rizik za razvoj nekoliko malignoma, uključujući rak dojke, jajnika, maternice i cerviksa, sa smanjenjem od 15 do 57 % u usporedbi s općom populacijom (15,16,17). Veza između limfoma i RA prvo je uočena u studiji 1978. godine (18). Standardizirani omjer incidencije (*standardized incidence ratio – SIR*) od 2,4 za limfome opisan je u populaciji u više od 20 000 danskih bolesnika i povećan rizik od 1,9 SIR u 1852 američka bolesnika.

U metaanalizi jedanaest publikacija od 1990. do 2007., u procjeni rizika od pojave malignoma u RA bolesnika maligni su u porastu otprilike dvostruko većim SIR, s povećanim rizikom od Hodgkinova i ne-Hodgkinova limfoma. Smanjen je rizik od kolorektalnoga karcinoma i karcinoma dojke. Sveukupni SIR za malignost je blago povišen na 1,05 (i to povećanim rizikom za limfome). Bolesnici s RA mogu imati osobito velik rizik za difuzni B velikostanični limfom koji su zabilježeni u 2/3 ne-Hodgkinovih bolesnika s RA. (19, 20). Opasnost od ne-Hodgkinovih limfoma je veća u bolesnika s ozbiljnim RA i visokom aktivnošću bolesti tijekom vremena i u onih s visokopozitivnim RF. Limfoproliferativne maligne bolesti osobito su u porastu u bolesnika s ekstraartikularnim manifestacijama, kao što su Feltyev sindrom i sekundarni Sjögrenov sindrom (21). Rijedak oblik leukemije koji se može dogoditi u RA bolesnika je velika granulocitna T limfatična leukemija, koja je najčešće kronična i rijetko agresivna (22). Povećan rizik od karcinoma pluća zabilježen je u upravo spomenutim pojedinačnim studijama i metaanalizama. Može biti i sekundarna posljedica povećanog rizika od RA u pušača, koja je opisana u populacijskoj prospektivnoj kohortnoj studiji (23). U studiji s bolesnicima s RA u američkoj veteranskoj populaciji rizik za razvoj karcinoma pluća veći je 43 % u usporedbi s općom populacijom, ali u ovoj studiji nisu bili poznati podaci o drugim rizicima, kao o intenzitetu i duljini pušenja (24).

Prus V. i sur. Reumatske i maligne bolesti – gdje je povezanost?

### Malignitet i sistemski lupus (SLE)

Nekoliko studija pokazuje umjereni povišen rizik za razvoj raka, osobito ne-Hodgkinova i Hodgkinova limfoma, a rizik je osobito visok za DLBCL kao agresivan subtip (25). Velika multicentrična međunarodna kohorta od 9547 bolesnika s praćenjem tijekom osam godina potvrdila je povećan rizik od raka u bolesnika sa SLE. Za sve tumore SIR je procijenjen na oko 1,15, za hematološke malignome 2,75, za ne-Hodgkinove limfome 3,65 (27). Povećan je rizik za karcinom pluća SIR 1,37 i hepatobilijarni rak SIR 2,60 (28, 29). Hematološke bolesti, kao najčešći uzročnici malignog morbideta u SLE, vjerojatno su povezane s kroničnom upalnom aktivnošću bolesti, imunosnim defektima i pretjeranom ekspresijom Bcl-2 onkogena, te virusima (osobito EBV) (30). Leukopenija, neovisna o imunosupresivnoj terapiji, izoliran je rizični čimbenik za pojavnost lekemija u bolesnika sa SLE.

### Malignost i Sjögrenov sindrom (SS)

Veza između SS i limfoproliferativnih bolesti je procijenjena kao relativan rizik u usporedbi s općom populacijom od 6 do 44 SIR u individualnim studijama, a u metaanalizama zabilježen je SIR od 18,8. Trajni rizik za ne-Hodgkinov limfom u bolesnika s primarnim SS-om je zabilježen od 5 do 10 % iako je u jednom dugogodišnjem praćenju zabilježena kumulativna incidencija od 18 % (31). U jednoj prospективnoj kohortnoj studiji prerani mortalitet u bolesnika s primarnim SS-om je isključivo povezan s ne-Hodgkinovim limfomom. Većinom limfomi koji se vide su MALT limfomi ili DLBCL, rjeđe leukemije, Waldenstromova makroglobulinemija i multipli mijeloma. Rizični čimbenici uključuju hipokomplementemiju, trajno ili recidivirajuće oticanje slinovnica, kožni vaskulitis, palpabilnu purpuru i snižen C4. Nedavna studija je pokazala da otkrivanje struktura poput germinativnog centra u slinovnicama u biptatu pri postavljanju dijagnoze SS je vrlo prediktivna za razvoj limfoma. Dokazi upozoravaju na povećan rizik za razvoj limfoproliferativnih bolesti kao posljedicu kronične B aktivacije u tih bolesnika (32, 33).

### Malignost i ostale reumatske bolesti

U bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) procijenjeni SIR je od 1,5 do 5,1 u usporedbi s općom populacijom, a osobito je povećan rizik od obolijevanja karcinoma pluća i ne-Hodgkinova limfoma (34). Također je zabilježen povišen rizik od orofaringealnog karcinom i karcinoma jednjaka. Bolest jednjaka najvjerojatnije je posljedica Barrettova ezofagitisa koji je prisutan u 12,7 % bolesnika sa sistemskom sklerozom i objašnjava povećan rizik od karcinoma jednjaka u ovoj populaciji (35). U suprotnosti sa SSc, lokalizirana skleroderma nema povećan rizik za razvoj raka (36).

Među upalnim miopatijama dermatomiozitis (DM) i manje polimiozitis (PM) jasno su povezani s malignomima. Nerijetko je miopatija dio slike paraneoplastičnog sindroma. Najčešći malignomi u bolesnika sjeverne Europe su adenokarcinom cerviksa, pluća, ovarija, gušterače, mjehura i želuca. U bolesnika u jugoistočnoj Aziji veći je broj nazofaringealnih karcinoma i karcinoma pluća. Miozitis specifični antigeni koji se razvijaju tijekom regeneracije u bolesnika s miozitom su isti antigeni koji su eksprimirani u nekih karcinoma povezanih s upalnim miopatijama (37).

Vaskulitisi mogu biti dio paraneoplastičnog sindroma, ali postoje dokazi koji pokazuju vezu između primarnoga sistemnog vaskulitisa i raka općenito, iako jedna studija, koristeći se danskim registrom bolesnika oboljelih od raka, pokazuje povećan rizik za nemelanomske tumore u dvije godine od dijagnoze vaskulitisa u granulomatoznom poliangiitisu (38,39).

U bolesnika s psorijatičnim artritisom (PsA) i ankirozantnom spondilitisom (AS) nije uočen povećan rizik od karcinoma i limfoma (40).

### Paraneoplastični sindromi i reumatske bolesti

Bolesnici s primarnom malignom bolesti mogu razviti autoimuni poremećaj. Poseban problem su autoimune manifestacije i kliničke slike muskuloskeletalnih tegoba u paraneoplastičnom sindromu nastalih zbog unakrsne reaktivnosti na tumorske antigene koji maskiraju proteine prikazane u normalnom tkivu i potiču imunosni sustav na gubitak tolerancije i razvoj autoimunosti (41,42).

### Farmakološko liječenje reumatskih bolesti i malignitet

#### Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD)

Procjena malignog učinka liječenja s DMARD-ovima osobito je izazovna u ovih bolesnika zbog ukupno povećanog rizika od raka zbog same reumatske bolesti i upotrebe lijekova kao potencijalno mogućeg rizika za razvoj raka. Aktivnost bolesti također bi mogla biti rizični čimbenik, što još dodatno dovodi do nejasnoća jer su ti bolesnici pod imunosupresivnom terapijom. Poseban su problem bolesnici s manifestnim ili ranije postojećim rakom u vezi s uvodenjem i izborom DMARD (45).

#### Nesteroidni antireumatici (NSAR) i glukokortikoidi

NSAR i glukokortikoidi nemaju povećan rizik za razvoj malignosti u bolesnika s RA ili drugim reumatskim bolestima. U velikoj populacijski kontroliranoj kohortnoj studiji bolesnika s RA iz Švedske, u ukupnom trajanju oralnoga steroidnog liječenja u manje od dvije godine nije nađena povezanost s razvojem limfoma, a u bolesnika kod kojih je liječenje trajalo više od dvije godine nađen je smanjen rizik od razvoja limfoma. Je li to posljedica smanjene aktivnosti bolesti ili samog učinka GK i dalje je nejasno (43,44,45).

#### Sintetski (nebiološki) lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ovi)

Sulfasalazin (SSZ) i hidroksiklorokin (HCQ), zlato i penicilamin nisu povezani s povećanim rizikom od razvoja raka. Postoji naznaka u podacima koji se odnose za rizik od obolijevanja od malignosti kod dugotrajne uporabe leflunomida. Rizik od raka je povećan kod kemoterapeutika, osobito ciklofosfamida s naznačeno povećanim rizikom za limfome, leukemije i karcinom mokraćnog mjehura. Povećan rizik za hemoragični cistitis i karcinom mokraćnog mjehura posljedica je metabolita, osobito akroleina. Zbog toga su sadašnje preporuke uporabe ciklofosfamida manje od šest mjeseci i samo u organ ili životno ugroženim stanjima. Rizik je veći u *per os* obliku od *iv* uporabe, a neki autori preporučuju uporabu mesne, koja inaktivira akrolein u urinu (46). Uporaba azatioprina (AZA) može biti povezana s povećanim rizikom od razvoja limfoproliferativnih bolesti, što je vidljivo u studijama u bolesnika s RA i razvojem limfoma, dok su podaci

ograničeni u bolesnika sa SLE (47). Ukupan maligni rizik kod uporabe metotreksata (MTX) ne čini se povećanim, iako postoji nekoliko izvješća o povećanom riziku za razvoj limfoproliferativnih bolesti. U većini slučajeva riječ je o B limfomima, često ekstranodalnim. Teorija izravnog učinka MTX koji potencira razvoj limfoma osnažena je uočenim spontanim remisijama B-staničnih limfoma nakon prestanka uzimanja MTX u osam od pedeset prijavljenih slučajeva, uključujući četiri slučaja koja su bila pozitivna na EBV (48).

### Biološki lijekovi i malignost

Neke metaanalize ili randomizirana klinička ispitivanja sugeriraju mogući povećani rizik od raka u bolesnika s RA rano nakon počinjanja liječenja s adalimumabom, infliximabom i etanerceptom. Rezultat analiza provedenih kliničkih studija ustanovio je OR od 1,21 i 3,04 za malignost, uključujući nemelanomski rak kože u bolesnika liječenih velik dozama anti-TNF pripravaka. Kako nemelanomski rak kože nije bio uključujući kriterij za uključivanje anti-TNF terapije, povećan rizik za razvoj ovih bolesti mogao bi biti posljedica probirne pogreške. Nedavna metaanaliza koja je uključivala bolesnike s RA iz 74 randomizirane kliničke studije pokazala je relativni rizik kod svih anti-TNF lijekova kao 0,99 uključujući nemelanomski rak kože i 2,02 za melanomski rak kože. Metaanaliza randomiziranih kliničkih studija za certolizumab ili golimumab u RA nije pokazala povećan rizik malignoma ukupno i nemelanomskog raka kože u usporedbi s općom populacijom. U švedskom biološkom registru ukupan rizik od raka bio je sličan u anti-TNF liječenih bolesnika u usporedbi s tri kontrolne kohorte. U ovoj studiji nije uočen porast incidencije tumora s duljim trajanjem anti-TNF liječenja. U njemačkom i britanskom registru bioloških lijekova i u velikoj sjevernoameričkoj kohorti nije uočen ukupno povećan rizik od raka. Nedavna metaanaliza opservacijskih studija u RA nije otkrila povećan ukupni rizik od raka ili limfoma u bolesnika liječenih anti-TNF lijekovima. Postoјao je ipak povećan rizik od nemelanomskoga raka kože (OR 1,45) i melanoma (OR 1,92). Ključno pitanje je trebaju li bolesnici s već postojećim rakom primiti anti-TNF terapiju jer su redovno bili uključeni iz randomiziranih studija. Analiza britanskog registra bioloških lijekova i njemačkog registra nije uočila recidiv raka u bolesnika s ranije postojećom malignom bolesti liječenih s anti-TNF lijekovima. Zaključak se još ne može donijeti zbog relativno kratke primjene bioloških lijekova (49).

Analiza sigurnosti RA bolesnika liječenih rituksimabom u randomiziranim kliničkim studijama u više od 5000 bolesnikovih godina izlaganja nije otkrila veću incidenciju maligniteta, uključujući nemelanomski rak kože. Rituksimab je sugeriran kao biološki lijek izbora u bolesnika s RA s pozitivnom anamnezom raka i nemelanomskog raka kože (50). Manje je iskustava s dugoročnim liječenjem abataceptom i tocilizumabom. Zasad nije uočen ukupan povećani rizik za razvoj malignoma. Za bolesnike liječene anakinrom ukupna incidencija malignosti je podudarna s očekivanim postocima koji su prijavljeni u američkoj nacionalnoj bazi podataka za rak.

Pri liječenju bolesnika s reumatskim bolestima treba biti svjestan povećanog rizika za razvoj malignosti, osobito

limfoproliferativnih bolesti. U takvih bolesnika važan je dobar nadzor bolesti, optimiziranje uporabe potencijalno kancerogene terapije i česte rutinske provjere za rak prilagođeno dobi, spolu, obiteljskoj anamnezi i rizičnim čimbenicima (kao npr. pušenje). Rezultati izvještaja kliničkih studija upozoravaju na to da se  $\frac{1}{4}$  maligniteta u bolesnika liječenih anti-TNF terapijom može dogoditi u prvih dvanaest tjedana terapije tako da bi trebali provoditi temeljni screening i detaljan fizikalni pregled, uključujući kompletan pregled kože pri uključivanju DMARD i biološke terapije (51,52).

### Raspis

Mnoga autoimuna i upalna stanja povezana su s povećanim rizikom od fokalnih ili organ-specifičnih malignoma, osobito organa koji su ciljna meta upalnog procesa. Kliničke manifestacije u SLE uključujući lupus nefritis i lupus cerebritis povezane su s povećanim postotkom malignoma bubrega i mozga u ovih bolesnika. Moguće je da ove uobičajene manifestacije bolesti smanjuju toleranciju na vlastite antigene i povećavaju upalu u ovim organizma te tako povećavaju mogućnost nastanka fokalnog raka. Bolesnici s RA često imaju kroničnu upalu plućnog tkiva koja postepeno dovodi do intersticijske plućne bolesti i moguće predispozicije za razvoj karcinoma pluća. Chen i suradnici sugeriraju da je kronična sistemska upala i posljedična stalna aktivacija B-stanicu u bolesnika s RA odgovorna za povezanost s hematološkim tumorima. SLE hipotetski ima sličan sistemski kancerogeni rizični čimbenik koji uključuje povećanu B stanicu proliferaciju i kroničnu limfocitnu aktivaciju. U tim stanjima pretjerani i (ili) intoleranti protiv sebe usmjereni imunosni odgovor uzrokuje oštećenje i upalu i dovodi do fokalne ili sistemске malignosti. Više oblika autoimunih bolesti zabilježeno je prije pojave manifestnog malignoma.

Paraneoplastički sindromi javljaju se kao posljedica križne reaktivnosti na tumorske antigene. Tumorski antigeni koji maskiraju proteine prikazane u normalnom vlastitom tkivu mogu potaknuti imunosni sustav na gubitak tolerancije na vlastite proteine i razvoj autoimunosti. Ove interakcije mogu se manifestirati kao stanja slična autoimunim poremećajima koja nisu povezana s originalnim tumorom (npr. u nekih oblika karcinoma dojke i jajnika naizgled nepovezano stanje poznato kao paraneoplastična cerebelarna degeneracija, u kojoj imunosni sustav odgovara na tumorsko prikazivanje neuralnih proteina s posljedičnim oštećenjem malog mozga). Više je studija pokazalo da solidni tumori i limfoproliferativni poremećaji mogu razviti karcinomatozni poliartritis, paraneoplastičnu RA – sličnu poliartropatiju.

### Zaključak

Povezanost autoimunosti, kronične upalne aktivnosti i maligniteta u međudjelovanju s genetskim i okolišnim čimbenicima upozorava na potrebu integriranja novih spoznaja temeljnih medicinskih znanosti nužnih za svakodnevnu kliničku praksu, odnosno pravovremenu dijagnozu bolesti, probir bolesnika, prepoznavanje rizičnih čimbenika i izbor optimalne terapije uz praćenje upalne aktivnosti i mogućih nuspojava i rizika liječenja.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**Literatura**

1. Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE i sur. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol Online J.* 2011;17:10.
2. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883–99.
3. Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21:80–5.
4. Zupancic M, Annamalai A, Brenneman J, Ranatunga S. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Intern Med.* 2008;23:2136–9.
5. Baecklund E, Iliadou A, Askling J i sur. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692–71.
6. Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L i sur. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003;48:963–70.
7. Zhang W, Feng S, Yan S i sur. Incidence of malignancy in primary Sjögren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology.* 2010;49:571–7.
8. Mellemkjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA i sur. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2008;58:657–66.
9. Kiltz U, Brandt J, Zochling J, Braun J. Rheumatic manifestations of lymphoproliferative disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:35–39.
10. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory disease and cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32(4):1119–36.
11. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2013; 52(1):5–14.
12. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004;21:137–48.
13. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329–60.
14. Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int J Cancer.* 2010;127:759–67.
15. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. *Cancer Causes Control* 2009;20:1001–10.
16. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum.* 2011;63:352–8.
17. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Influence of inflammatory polyarthritis on cancer incidence and survival: results from a community-based prospective study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:790–8.
18. Kamel OW, Holly EA, van de Rijn M, Lele C, Sah A. A population based, case control study of non-Hodgkin's lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:1676–80.
19. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G i sur. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer.* 1996;32A:1753–7.
20. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740–51.
21. Gridley G, Klippen JH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Incidence of cancer among men with Felty syndrome. *Ann Intern Med.* 1994;120:35–9.
22. Lamy T, Loughran TP Jr. Current concepts: large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev.* 1999;13:230–40.
23. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knecht P, Reunanan A. Smoking and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1830–5.
24. Khurana R, Wolf R, Berney S, Caldito G, Hayat S, Berney SM. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J Rheumatol.* 2008;35:1704–8.
25. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R i sur. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1507–9.
26. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Taiwan. *Am J Med.* 2010;123:1150.e1–6.
27. Löfstrom B, Backlin C, Sundstrom C, Ekbom A, Lundberg IE. A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1627–32.
28. Bernatsky S, Boivin J-F, Clarke A, Rajan R. Cancer risk in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2001;44 Suppl. 9:S244.
29. Parikh-Patel AR, White H, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control.* 2008;19:887–994.
30. Xu Y, Wiernik PH. Systemic lupus erythematosus and B-cell hematologic neoplasm. *Lupus* 2001;10:841–50.
31. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM i sur. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89:888–92.
32. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O i sur. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:796–803.
33. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:741–7.
34. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1113–6.
35. Wipff J, Allanore Y, Soussi F i sur. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2882–8.
36. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:728–31.
37. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P i sur. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med.* 2005;201:591–601.
38. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ i sur. Cancer preceding Wegener's granulomatosis: a case-control study. *Rheumatology.* 2009;48:421–4.
39. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS i sur. Malignancy risk in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res.* 2010;62:149–54.
40. Feltelius N, Ekbom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965–95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1185–8.
41. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J i sur. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2011;18:19–27.
42. Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. *Am J Med Sci.* 2010;340:301–8.
43. Singh JA, Furst DE, Bharat A i sur. 2012 Update of the 2008

Prus V i sur. Reumatske i maligne bolesti – gdje je povezanost?

- American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res.* 2012;64:625–39.
44. Bernatsky S, Lee JL, Rahme E. Non-Hodgkin's lymphoma—meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology.* 2007;46:690–4.
45. Hellgren K, Iliadou A, Rosenquist R i sur. Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:654–9.
46. Radis CD, Kahl LE, Baker GL i sur. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival in patients with rheumatoid arthritis. A 20-year follow-up study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1120–7.
47. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20-year follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:988–92.
48. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:794–804.
49. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F i sur. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60:3180–9.
50. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd. i sur. Long-term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010;37:558–67.
51. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:21–32.
52. Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B i sur. Cancer risk with tumor necrosis factor (TNF) alpha inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:119–30.

# PARANEOPLASTIČKI SINDROMI U REUMATOLOGIJI

## PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN RHEUMATOLOGY

Miroslav Mayer, Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

**Dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med.**

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu KBC Zagreb

Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

e-mail: miro.mayer@gmail.com

Zaprimljeno: 22. rujna 2015.

Prihvaćeno: 22. rujna 2015.

### Sažetak

Reumatološki paraneoplastički sindromi su rijetke i vrlo važne komplikacije i epifenomeni različitih solidnih i hematoloških malignih bolesti. Svijest o njima, razjašnjanje patofizioloških mehanizama i prepoznavanje reumatoloških paraneoplastičnih sindroma može imati izravan utjecaj na ispravnost dijagnoze, liječenja i prognoze

reumatskih i pridruženih malignih bolesti. U ovom se članku nalazi pregled nekih od najčešćih i najvažnijih reumatoloških paraneoplastičnih sindroma.

**Ključne riječi:** paraneoplastični, reumatologija, svijest, patofiziologija, liječenje

### Abstract

Paraneoplastic rheumatologic syndromes are rare and very important complications and epiphénomens of a variety of malignant solid and hematologic diseases. Awareness about paraneoplastic rheumatologic syndromes, the elucidation of their underlying pathophysiological mechanisms, and their recognition may have a direct impact on the correct diagnosis, management, and treatment, as well as

on the prognosis of the rheumatic and underlying malignant diseases. In this paper some of the most common and important paraneoplastic syndromes are reviewed.

**Keywords:** paraneoplastic, rheumatology, awareness, pathophysiology, treatment

### Uvod

Paraneoplastički sindromi (PS) obuhvaćaju bolesti ili skupine simptoma koji nisu izravno uvjetovani tumorom ni presadnicama tumora, nego nastaju kao posljedica udaljenih učinaka solubilnih čimbenika koje luče tumorske stanice ili odgovora imunosnog sustava na tumor. Specifična i križnoreaktivna protutijela i autoreaktivne stanice, citokini, imunokompleksi, krioglobulini, amiloidni prekursovi mogu biti neki od posrednika u imunopatogenezi PS-a. Kod neuroloških autoimunih paraneoplastičkih sindroma postoji niz dobro definiranih i karakteriziranih protutijela koja su ili patogena ili markeri PS-a.(1) U reumatološkim PS-ima takvih protutijela ima malo (2). U reumatologiji su paraneoplastička očitovanja opisana na zglobovima, fascijama, mišićima, krvnim žilama, kostima i koži. PS-i mogu i oponašati sustavne slike i laboratorijske nalaze tipične za sustavne autoimune bolesti. PS-i se javljaju najčešće unutar dvije godine prije dijagnoze maligne bolesti (3). Općenito se smatra da su PS-i u reumatologiji rijetki. Pritom u kliničkoj situaciji, a pogotovo znanstvenom dokazivanju, postoji problem utvrđivanja kauzalnosti veze i odnosa reumatske manifestacije i maligne bolesti. Vremenski bliska

pojava PS-a i bolesti, epidemiološka, etiološka i patogenetska povezanost, regresija PS-a nakon izlječenja ili u remisiji tumora najbolji su argumenti da je neki sindrom doista paraneoplastički (4). Otvoreno je i važno pitanje dijagnostičkih algoritama za otkrivanje zločudnih bolesti u oboljelih s pojedinim reumatskim bolestima ili sindromima radi utvrđivanja paraneoplastičkog karaktera. Tek se u pojedinim PS-ima mogu pronaći dijagnostički korisna specifična protutijela ili biokemijski nalazi (2). U nedostatku definiranih algoritmatskih postupaka, vještina i kliničko iskustvo reumatologa te široka opća medicinska, osobito internistička izobrazba, mogu znatno pridonijeti ranom otkrivanju malignoma i razlikovanju PS-a od „idiopatskih“ formi reumatskih bolesti. S obzirom na limitirani opseg ovoga preglednog rada, u nastavku su vrlo kratko prikazani neki od opisanih reumatoloških PS-a i njihova glavna obilježja te pridruženi malignomi.

### Hipertrofična osteoartropatija

Hipertrofična osteoartropatija jedan je od najpoznatijih i najbolje opisanih paraneoplastičkih sindroma u

Mayer M. i sur. Paraneoplastički sindromi u reumatologiji

reumatologiji. Obilježuje ju bol u dugim kostima noge – duž bedrene i goljenične kosti, uz radiološki tipične periotalne proliferativne promjene koje se vide i scintigrafski i na pozitronskoj emisijskoj tomografiji. Povezana je s karcinomima pluća, ali i mezoteliomima te katkad i drugim solidnim tumorima prsišta i abdomena. Tipična klinička slika s batičastim prstima je puno rjeđa od samog sindroma (5). Palmarna akantoza je dermatološka manifestacija koja može biti dio te kliničke slike.

### Paraneoplastički poliartritis

Obično se viđa u starijoj životnoj dobi, nastaje akutno i subakutno, češće je asimetričan uz afekciju zglobova donjih ekstremiteta. Bolest gotovo podjednako zahvaća žene i muškarce. Obično je seronegativan. Nešto manje od 30 % bolesnika u opisanim serijama ima pozitivan RF, a 19 % pozitivan ANA. U jednoj je seriji blizu 11 % oboljelih imalo pozitivna protutijela na CCP. Nije obilježen pojmom reumatskih čvorića. Nespecifične su sinovijalne histopatologije. Najčešće se opisuje uz limfoproliferativne i hematološke maligne bolesti te uz tumore dojke, debelog crijeva i jajnika (6,7).

### Remitentni simetrični seronegativni sinovitis s tjestastim edemom

U anglosaksonskoj literaturi obilježen kraticom RS3PE, posebna je forma upalne poliartropatije koja se smatrala podgrupom RA ili posebnim sindromom. Obilježena je simetričnim neerozivnim sinovitisom šaka i gležnjeva s jakim tjestastim perifernim otocima, visokim reaktantima upale i negativnim RF-om. Opisan je s brojnim karcinomima. Bolest dobro odgovara na niske doze glukokortikoida i neagresivnu terapiju temeljnim lijekovima. Uspješnim liječenjem tumora može se i izlječiti (8).

### Relapsirajući polihondritis

Bolest je posredovana protutijelima protiv kolagena tipa II. Prezentira se opetovanim upalama hrskavica nosa, uški i traheje. Osim s vaskulitisima, lupusom i reumatoидnim artritisom povezuje ga se i s mijelodisplastičkim sindromom i hematološkim malignomima, kondrosarkomom i karcinomom pluća (9,10).

### Paraneoplastički miozitis

Metaanalizama kohortnih studija i u populacijskim studijama nađena je jasna veza dermatomiozitisa i malignoma, dok ta povezanost nije utvrđena kod polimiozitisa i miozitisa s inkluzijskim tjelešcima. Malignomi se opisuju i s amiotrofičnim formama miozitisa. Patohistološke promjene u paraneoplastičkom dermatomiozitu se ne razlikuju od onih u idiopatskoj formi bolesti. Standardni su serološki testovi ENA negativni. U pojedinim su istraživanjima opisivana i specifična antitijela. Intersticijska je afekcija pluća češće nego u idiopatskoj bolesti. Starija dob oboljelih i slabiji odgovor na terapiju mogu biti sugestivni za pridruženu malignu bolest i PS. Najčešći tumori koji se povezuju s dermatomiozitom su karcinomi jajnika, gušterice, želuca i kolorektalni adenokarcinomi. Većina tumora se otkriva unutar godinu dana od dijagnoze miozitisa. Pacijenti s polimiozitom češće imaju tumore pluća i mokraćnog mjeđura. Kod polimiozitisa je mlađa dob čimbenik rizika za PS. Nehodgkinovi limfomi se opisuju s obje bolesti (2-4, 11).

### Reumatska polimijalgija i gigantocelularni arteritis

Dijagnostički reumatska polimijalgija nalikuje na maligne bolesti koje je diferencijalno potrebno isključiti. Prava paraneoplastička reumatska polimijalgija je vjerojatno rijedna nego se misli. Statistički se čini da nema povećane učestalosti tumora u kohortama bolesnika s reumatskom polimijalgijom. Mlađa dob nastupa bolesti, brzina sedimentacije eritrocita manja je od 40 mm/h i viša od 100 mm/h, teža anemija, proteinurija ili lošiji odgovor na terapiju glukokortikoidom mogu upućivati na paraneoplastički sindrom. S obzirom na dob oboljelih od polimijalgie, velika je vjerojatnost koincidentne neoplazme, a klinička slika može nalikovati na prezentaciju brojnih malignih bolesti. U pojedinim su izvješćima uvjerljivo opisani slučajevi veze polimijalgie s gigantocelularnim arteritisom i tumorm pluća, dojke, cerviksa, multiplog mijeloma i kronične mijeločne leukemije ili pak bez povezanosti među njima. Zbog svega navedenog čini se opravdana opsežnija obrada bolesnika (12-14).

### Vaskulitis

Sindrom vaskulitisa opisuje se u oko 8 % oboljelih od malignih bolesti. Češće se opisuje uz limfoproliferativne i mijeloproliferativne bolesti. Obično je riječ o dominantno kožnom vaskulitisu uz rijetke teže visceralne manifestacije. Najčešće zahvaća male krvne žile, a histološki je obično prisutna slika leukocitoklazije. Često prethodi dijagnozi zločudne bolesti. Odgovor na standardnu terapiju je prema literurnim opisima lošiji, a opisuje se regresija uz provođenje kemoterapije. Sistemski se forme vaskulitisa tipa nodoznog poliarteritisa, Henoch-Schoenleinove purpure, eozinofilnoga granulomatoznog vaskulitisa Churg-Strauss, mikroskopskog poliangitisa te granulomatoznog poliangitisa (Wegener) rijetko opisuju u kontekstu pridruženih neoplazmi (2, 3, 11, 15, 16).

### Sarkoidoza

Bolest sa svojim tipičnim manifestacijama može sličiti na brojne maligne bolesti te iziskuje opsežnu inicijalnu obradu. Sarkoidoza kao paraneoplastički sindrom ostaje kontroverzna i u nekim se serijama povezuje s karcinomom pluća i limfomima. Nodozni eritem kao manifestacija sarkoidoze može se zamjeniti za panikulitis u karcinomu pankreasa. Opisuje se i kod limfoma (17).

### Sindrom nalik lupusu

Rijetko se opisuje kao paraneoplastički. Opisan je u vezi s karcinomima jajnika i leukemijom vlasastih stanica. Češće se u različitim malignim bolestima vidi pojava antinuklearnih protutijela, antifosfolipidnih protutijela, a moguća je i aktivacija sustava komplementa. Tu nije riječ o pravom paraneoplastičkom sindromu, već o malignoj bolesti, može nalikovati sistemskom lupusu, pa i drugim kolagenozama, kao i manifestacijama antifosfolipidnog sindroma.(11)

### Fascitis

Palmarni fascitis kao paraneoplastička manifestacija, ponajprije karcinoma ovarija, može se prezentirati kao simetrični bilateralni brzoprogresivni fascitis, nerijetko uz poliartralgije ili poliartritis i promjene kože nalik sklerodermiji. Osim karcinoma ovarija tumori dojke, cerviksa, endometrija, pluća i hepatocelularni karcinomi mogu biti u podlozi PS-a (18, 19).

**Skleroderma**

Učestalost tumora u sklerodermiji je povećana (20). Terapija tumora i transplantacija mogu dovesti do pojave sklerodermije u pacijenata s poznatom malignom bolesti. Opisani su i brojni bolesnici kod kojih je nastanak bolesti koincidirao s različitim tumorima, osobito dojke, a rjeđe pluća, jajnika i gastrointestinalnih tumora (21).

**Raynaudov fenomen**

Raynaudov fenomen je u literaturi opisivan u nekim slučajevima i kao prva manifestacija maligne bolesti (22).

**POEMS**

POEMS (polineuropatijska, organomegalija, endokrino-patijska, M-protein, sindrom) rijedak je paraneoplastički fenomen koji se javlja kod multiplog mijeloma, ali i kod drugih monoklonalskih gamapatija te Castelmanove bolesti. Pacijenti se mogu prezentirati uz obilježja sindroma navedena u nazivu s edemima, anasarkom, perikardijalnim, poleuralnim izljevima i ascitesom, hiperpigmentacijom, zadebljanjem kože, osteoartroaptijom, hipertrihozom i

Raynaudovim fenomenom. U nalazima se nalazi tipično M protein u elektroforezi. Liječenje i prognoza ovise o uzročnoj malignoj bolesti (2, 4, 23).

**Zaključak**

Gotovo sve reumatske bolesti imaju povećan rizik od rasta zločudnih bolesti. Osim toga treba biti svjestan koincidencije, ali i uzročno-posljedične interakcije malignih i reumatskih bolesti. Reumatološki paraneoplastički sindromi relativno su rijetka očitovanja takvih složenih patofizioloških odnosa tumora i imunosnog sustava domaćina pri čemu katkad dolazi do udaljenih učinaka tumora na kosti, zglobove, hrkavice fascije, krvne žile, mišiće, kožu i potkožje te adneksa i pojave sustavnih simptoma. Prepoznavanje paraneoplastičkih sindroma, kao i pridruženih malignih bolesti može znatno utjecati na terapijski i daljnji dijagnostički postupak prema bolesniku te na prognozu reumatološkog očitovanja i same maligne bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja etiologije, patogeneze i epidemiologije reumatoloških PS-a.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**Literatura**

- Mayer M, Čikes N. Paraneoplastični autoimuni neurološki sindromi. Liječ Vjes. 1998;120:32–7.
- Ashouri JF, Daikh DI. Rheumatic manifestations of cancer. Rheum Dis Clin N Am. 2011;37:489–505.
- Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. Curr Opin Rheumatol. 2013;25:44–9.
- Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2014;10:662–70.
- Ito T, Goto K, Yoh K i sur. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2010;5:976–80.
- Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. Scand J Rheumatol. 2001;30:40–4.
- Pfizenmeyer P, Bielefeld P, Tavernier C, Besancenot JF, Gaudet M. [Current aspects of paraneoplastic acute polyarthritis]. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne. 1992;13:195–9. (članak na francuskom)
- Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? Semin Arthritis Rheum. 2010;40:89–94.
- Van Besien K, Tricot G, Hoffman R. Relapsing polychondritis: a paraneoplastic syndrome associated with myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 1992;40:47–50.
- Miller SB, Donlan CJ, Roth SB. Hodgkin's disease presenting as relapsing polychondritis. A previously undescribed association. Arthritis Rheum. 1974;17:598–602.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. Baillière's Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14:515–33.
- Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. J Rheumatol. 1993;20:1335–9.
- Speed CA, Haslock I. Polymyalgia rheumatica, temporal arteritis and malignancy. Postgrad Med J. 1995;71:500–2.
- Sentić M, Cerovec M, Anić B. Polimijalgija reumatika. Reumatizam. 2008;55:57–9.
- Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. Medicine (Baltimore). 1988;67:220–30.
- Pelajo CF, de Oliveira SKF, Rodrigues MC, Torres JM. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in childhood. Acta Reumatol Port. 2007;32:181–3.
- Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy. Clin Dermatol. 2007;25:326–33.
- Medsgær TA, Dixon JA, Garwood VF. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. Ann Intern Med. 1982;96:424–31.
- Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome-systematic literature review of 100 cases. Semin Arthritis Rheum. 2014;44:105–11.
- Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. Arthritis Rheum. 2013;65:1913–21.
- Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, i ostali. Malignancies associated with systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2012;11:852–5.
- Sutić A, Gračanin G, Morović-Vergles J. Raynudov fenomen – prvi znak maligne bolesti: prikaz slučaja. Acta Medica Croat. 2014;68:295–8.
- Kumar S, Sharma S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS syndrome): a paraneoplastic syndrome. Oxf Med Case Rep. 2015;2015:237–40.

# SJÖGRENOV SINDROM I LIMFOPROLIFERATIVNE BOLESTI

## SJÖGREN'S SYNDROME AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Joško Mitrović, Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,  
Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

**Dr. sc. Joško Mitrović, dr.med.**

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb.  
e-mail: josko.mitrovic@kbd.hr

Zaprimaljeno: 10. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

### Sažetak

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je autoimunosna bolest kod koje limfocitna infiltracija dovodi do oštećenja egzokrinih žlijezda, ponajprije suznih i pljuvačnih, što uzrokuje suhoću očiju i usta. Bolesnici sa SS-om imaju povećan rizik za razvoj limfoproliferativnih bolesti. Ne-Hodgkinov limfom (NHL) najteža je komplikacija i uzročnik je veće smrtnosti u bolesnika sa SS-om. Razvoj iz benigne limfocitne infiltracije do malignog NHL-a dugotrajan je i složen proces. Kronična upala i stimulacija B-limfocita,

citokinska aktivacija i onkogeni mehanizmi uz prisutne prediktivne rizične čimbenike mogu dovesti do nastanka limfoma. Najučestaliji tip NHL-a su limfomi marginalne zone vezani za sluznice – MALT (engl. *mucosa associated lymphoid tissue*), a u većini slučajeva zahvaćene su žlijezde slinovnice.

**Ključne riječi:** Sjögrenov sindrom, žlijezde slinovnice, limfoproliferativne bolesti, limfom, ne-Hodgkinov

### Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic systemic autoimmune disease characterized by a lymphocytic infiltration and progressive destruction of exocrine glands, in particular the lacrimal and salivary glands, leading to ocular and oral dryness. Patients with SS have a higher risk for development of lymphoproliferative disorders. Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the most serious complication and carries a high risk of mortality in patients with SS. The evolution from benign lymphocytic infiltration to malignant NHL is a multi-step process. The chronic inflammation and

excessive stimulation of B cells, cytokine activation, and oncogenic events with the presence of predictive risks factors may lead to the development of lymphoma. The most frequent type of NHL is marginal zone lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), affecting the salivary glands in the majority of cases.

**Keywords:** Sjögren's syndrome, salivary glands, lymphoproliferative disorders, lymphoma, non-Hodgkin

### Uvod

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je autoimunosna bolest kod koje limfoplazmocitna infiltracija egzokrinih žlijezda dovodi do tkivnog oštećenja i uzrokuje suhi ili „sicca“ sindrom. Najčešće su zahvaćene žlijezde slinovnice i suzne žlijezde, što uzrokuje suhoću usne šupljine (kserostomija) i očiju (kseroftalmija). Oštećenje ostalih žlijezda s vanjskim izlučivanjem može dovesti do suhoće rodnice i kože, ponavljajućih traheitisa, bronhitisa i infekcija mokraćnog sustava. Mogu biti zahvaćeni i drugi sustavi i organi: koža, zglobovi, mišići, središnji i periferni živčani sustav, pluća, srce, bubreg, gastrointestinalni, endokrinološki i

hematopoetski sustav. SS dijelimo na primarni (pSS) koji nije udružen s drugim bolestima i sekundarni (sSS) koji se javlja uz druge autoimunosne bolesti, primjerice sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, primarnu bilijarnu cirozu, Hashimotov tireoiditis i sistemsku sklerozu (1-4). Prevalencija SS-a u općoj populaciji je od 0,1 do 4,8 % i bolest je devet puta češća u žena (1). Većinom se javlja u srednjoj životnoj dobi (1).

Prije je prevladavalo mišljenje da glavnu ulogu u etiopatogenezi SS-a imaju T limfociti, no posljednjih godina sve veći broj istraživača vodeću ulogu pripisuje B

limfocitima i aktiviranim epitelnim stanicama žljezda slinovnica (2,4). Reaktivna limfocitna infiltracija i promjene na epitelnim stanicama mogu uzrokovati strukturne promjene unutar žljezdanog tkiva i nastanak limfoepitelijalnog oštećenja, odnosno limfoepitelijalnog sjialoadenitisa koji ima visok rizik za transformaciju u limfoproliferativne bolesti (3,4). Bolesnici sa SS-om imaju znatno veći rizik za nastanak ne-Hodgkinova limfoma (NHL) (4-13). Češća je i prisutnost cirkulirajućih monoklonskih imunoglobulina, slobodnih lakih lanaca i miješane krioglobulinemije (2). Opisani su pojedinačni bolesnici s Hodgkinovim limfom, akutnom leukemijom i multiplim mijelomom. Riječ je o malom broju bolesnika pa se povezanost ovih bolesti i SS-a ne može potvrditi (5). U bolesnika sa SS-om moguće je razvoj i karcinoma (5), ali taj je rizik znatno manji u usporedbi s drugim autoimunosnim bolestima, primjerice kod polimiozitisa i dermatomiozitisa (6).

### Rizik od razvoja limfoma

Davne 1963. godine Talan i Bunim prvi su opisali povećan rizik od razvoja limfoma u bolesnika sa SS-om (7). Kassan i suradnici 1978. potvrdili su da je NHL teška komplikacija SS-a. Tijekom osmogodišnjeg praćenja 136 bolesnica s primarnim i sekundarnim SS-om sedam bolesnica (5 %) razvilo je limfom, što je odgovaralo 44 puta većem riziku u odnosu na opće stanovništvo (8).

Nakon toga uslijedila su istraživanja koja su pokazala da je učestalost nastanka limfoma u bolesnika s pSS-om bila između 4 i 6 % (9), ali je relativni rizik za limfom bio niži u odnosu na izvorne Kassanove podatke (10-13). Kako bi isključili utjecaj drugih autoimunosnih oboljenja, većina autora proučavala je rizik od nastanka limfoma u bolesnika s pSS-om, koji se u odnosu na opće stanovništvo pokazao većim od 16 (10) do 37 puta (11), prema metaanalizama od 14 (12) do 18 puta (13) i izravno je bio povezan s duljinom trajanja SS-a, odnosno razdobljem praćenja bolesnika (13).

Razlike u rezultatima istraživanja mogu se objasniti korištenjem različitih studijskih protokola i dijagnostičkih kriterija za dijagnozu SS-a te razlikama u dobi i duljini praćenja bolesnika. Druge sistemske autoimune bolesti kao što su sistemski eritemski lupus i reumatoidni artritis također su povezane s većim rizikom od nastanka limfoma, ali taj je rizik u usporedbi s bolesnicima sa SS-om znatno niži (14,15).

### Patofiziologija nastanka limfoma

Razvoj iz benigne limfocitne infiltracije, odnosno limfoepitelijalnog sjialoadenitisa prisutnih kod SS-a do malignog limfoma dugotrajan je proces koji u podlozi ima različite patofiziološke mehanizme. Kronična upala, pojačana aktivacija T i B limfocita, lučenje citokina, onkogeni i kromosomske anomalije mogu uzrokovati prijelaz iz B poliklonske proliferacije u monoklonsku proliferaciju i razvoj limfoma.

Većina autora smatra da pokretačku ulogu transformacije SS-a u NHL ima kronični upalni proces u kojem egzogeni i endogeni antigeni potiču bujanje limfocita i uzrokuju promjene na epitelnim stanicama žljezda slinovnica, što povećava rizik maligne transformacije (1-4). Tijekom upalnog procesa pojačana je aktivnost T limfocita (ponajprije pomagačkih CD4 + limfocita) koji

djeluju na aktivaciju B limfocita izravnom interakcijom membranskih biljega CD40-CD40L ili lučenjem citokina i kemokina. Aktivirane pomagačke Th1 stanice pojačano luče interferon-1 (IFN-1) (2, 16) koji uzrokuje proizvodnju pokretača B stanične proliferacije, odnosno B limfocitnog stimulatora BAFF-a (od engl. *B-cell activating factor B*), sinonim je BlyS (od engl. *B-lymphocyte stimulator*) (2-4). Bolesnici sa SS-om imaju povišene serumske i žljezdane razine BAFF-a koji djeluje na povećanu aktivaciju, dulje preživljjenje i pojačano bujanje B limfocita te uzrokuje stvaranje reumatoидног faktora (RF) i protutijela SS-A (Ro) i SS-B (La) (2-4). Ovakve promjene unutar žljezda slinovnica mogu dovesti do nastanka struktura sličnim germinalnim centrima i tako povećati rizik od razvoja limfoma (17).

U bolesnika sa SS-om povišene su serumske i tkivne razine citokina Flt-3L (od engl. *FMS-like tyrosine kinase 3 ligand*) koji aktivira hematopoetske perkursore B limfocita i može uzrokovati nastanak nezrelih i nediferenciranih stanica. Istraživanja su pokazala da su serumske razine Flt-3L izravno povezane s aktivnošću SS-a i pozitivan su prediktor rizika za razvoj limfoma (3, 18). Važnu ulogu u procesu maligne transformacije mogao bi imati i kemokin CXCL 12 (od engl. *Chemokine ligand 12*), koji je u bolesnika sa SS-om u zonama maligne limfocitne infiltracije duktalnog epitela žljezda slinovnica pronađen u većim koncentracijama (19).

Osim stanične i citokinske aktivacije u procesu nastanka limfoma važnu ulogu imaju somatske mutacije, onkogeni i kromosomske anomalije, a vjerojatna je i uloga virusnih infekcija.

U žljezdama slinovnicama oboljelih od SS-a i limfoma nađen je veći broj limfocita B koji izražavaju mutirane gene varijabilne zone teškog lanca imunoglobulina (20). Ovakve mutacije mogu uzrokovati nastanak specifičnih B stanica koje imaju pojačano bujanje, odnosno smanjenu apoptozu, a moguće je nastanak potencijalno malignih zona sličnim germinalnim centrima (17, 20, 21). Od onkogenih mehanizama i kromosomskih anomalija valja izdvojiti kromosomsku translokaciju t (14;18)(q32;q21) koja premješta apoptotski regulatorni onkogen Bcl-2 (od eng. *B-cell lymphoma 2*) pod kontrolu promotorske regije za teške lance imunoglobulina IgH na kromosomu 14. Ovakve promjene dovode do hiperprodukcije Bcl-2 genskog produkta, proteina unutarnje membrane mitohondrija koji blokira apoptozu limfocita (22). Važnu ulogu u procesu maligne limfomatozne transformacije u bolesnika sa SS-om ima i gen p53 koji spada u skupinu tumor supresorskih gena, a bitan je u kontroli staničnog ciklusa i održavanju genske stabilnosti. Gubitak tumor supresorske aktivnosti (delekcija ili mutacija gena p53) rezultira nekontroliranim rastom tumorskih stanica (2,23).

Smanjena aktivnost p53 antionkogena povezana je s razvojem limfoma niskog stupnja malignosti, dok je kompletan gubitak funkcije p53 povezan s transformacijom u limfom visokog stupnja malignosti (23).

Važnost u transformaciji, odnosno nastanku limfoma visokog stupnja malignosti, mogu imati i drugi čimbenici kao što su amplifikacija Bcl-2 i apoptotskog onkogena c-MYC (od engl. *myelocytomatosis viral oncogene homolog*), translokacije t (14,18) i kromosomske anomalije kao što su trisomija 3 i 18 (2).

Velik broj autora istraživao je ulogu virusa u patogenezi limfoma u bolesnika sa SS-om. Poznato je da su virusi poput herpes virusa 6, citomegalovirusa, Epstein-Barrova virusa, humanoga T limfotropnog virusa tipa 1, virusa humane imunodeficijencije, humanog retrovirusa 5 i coxsackiae virusa 6 bitni čimbenici u patogenezi pSS-a (24). Uloga virusa u patogenezi limfoma u oboljelih od SS-a nije još potpuno razjašnjena. Smatralo se da virusi nemaju ulogu u nastanku limfoma kod SS-a (25), ali u novijim istraživanjima opisana je povezanost limfoma u bolesnika sa SS-om i infekcija humanim herpes virusima (26) i virusom hepatitisa C (27).

### Prediktivni rizični čimbenici za razvoj limfoma

Prediktivni rizični čimbenici za razvoj limfoma u bolesnika sa SS-om mogu se podijeliti na kliničke i laboratorijske (13, 28). Kassan i suradnici 1978. kao prve kliničke prediktore naveli su uvećane parotidne žljezde, splenomegaliju i perifernu limfadenopatiju (8). Potom su opisani i drugi rizični čimbenici za razvoj limfoma kao što su prisutnost palpabilne purpure (10, 29, 30), kožnog vaskulitisa (9, 10), periferne polineuropatijske (9), pojave ulceracija na nogama (31), trajnih subfebriliteta (9) i trajanje bolesti (28).

Laboratorijski prediktori za razvoj limfoma su: krioglobulinemija (najčešće miješana monoklonska) (29), niske vrijednosti C3 i C4 komponente komplementa (10, 28-30, 32), prisutnost monoklonskih imunoglobulina, povišene vrijednosti  $\beta 2$  mikroglobulina, visoke vrijednosti RF, odnosno negativizacija prethodno pozitivnog titra (13, 28), anemija (9), limfopenija (9, 10), snažene vrijednosti CD4 limfocita i smanjen omjer CD4/CD8 limfocita (10).

Od ostalih prediktivnih rizičnih čimbenika valja izdvojiti prisustvo perifernih CD 27 obilježenih limfocita B (33), povišene serumske razine Flt-3L (18), nastanak ektopičnih zona sličnih germinalnim centrima unutar žljezda slinovnica (17). Nedavna istraživanja pokazala su da niske serumske razine vitamina D mogu povećati rizik od razvoja teških komplikacija u bolesnika sa SS-om kao što su limfom i periferna neuropatija (34).

Prema rezultatima metaanaliza najučestaliji prediktori za razvoj limfoma su periferna limfadenopatija, uvećane parotide, palpabilna purpura, krioglobulinemija i niske vrijednosti C4 komponente komplementa. Istdobna prisutnost više kliničkih ili laboratorijskih prediktora zajedno dodatno povećava rizik razvoja limfoma (13).

Neki autori predložili su podjelu oboljelih od SS-a u tip 1 i tip 2, odnosno na bolesnike s niskim i visokim rizikom za razvoj limfoma. Prva skupina obuhvaćala bi oko 80 % bolesnika s lakšim oblikom SS-a kod kojih nije istodobno prisutna palpabilna purpura i niske vrijednosti C4 komponente komplementa, dok bi druga skupina uključivala oko 20 % bolesnika koji imaju prisutnost oba spomenuta prediktora (30).

### Patohistološka i klinička obilježja limfoma

Najčešći oblik limfoma u bolesnika sa SS-om je B stanični NHL niskoga do srednjeg stupnja malignosti. Većina spada u skupinu limfoma marginalne zone koji obuhvaćaju limfoidne tumore povezane s sluznicom, takozvane MALT limfome (od engl. mucosa associated lymphoid tissue) i nodalni B stanični limfom marginalne zone-NMZL (od engl. nodal marginal zone lymphoma) (9, 10,

25, 35). Ove dvije vrste limfoma imaju dovoljno morfoloških, imunofenotipskih i kliničkih podudarnosti te se mogu smatrati dvjema morfološkim manifestacijama istoga neoplastičnog procesa (9). Neoplastične stanice rubne zone najčešće zadržavaju obilježja njihovih prirodnih perkursora, što objašnjava različitu raspodjelu limfoma ovog tipa. Neki su lokalizirani u ekstranodalnim sijelima, drugi primarno zahvaćaju limfne čvorove, a oko 25 % MALT limfoma razvija nodalne metastaze koje se morfološki ne razlikuju od NMZL s monocitoidnim B stanicama (9).

MALT limfomi najčešći su tip NHL-a u bolesnika sa SS-om. Većinom je riječ o ekstranodalnim indolentnim limfomima u žljezdama slinovnicama, ali moguće i u nazofaringsu, želudcu, štitnjači, plućima, bubregu, oku. Limfni čvorovi zahvaćeni su kod oko 30 % bolesnika, a koštana srž i slezna vrlo rijetko. Moguća je i zahvaćenost više ekstranodalnih sijela istodobno (35). Klinički se MALT limfomi očituju bezbolnim oteklinama žljezda slinovnica (najčešće parotida). Bolesnici su dobrog općeg stanja, a prisustvo B simptoma (febrilitet, noćno znojenje, gubitak tjelesne težine) je rijetko. Serumske vrijednosti laktat dehidrogenaze (LDH) i  $\beta 2$  mikroglobulina većinom su uredne (2, 9). Osim limfoma rubne zone bolesnici sa SS-om mogu razviti i druge oblike NHL-a kao što su difuzni velikostanični B limfom-DLBCL (od engl. diffuse large B-cell lymphoma), folikularni limfom, Waldenstromovu makroglobulinemiju i druge (5, 10, 25, 35). MALT i NMZL najčešće su niskoga do srednjeg stupnja malignosti, dok je DLBCL većinom visokog stupnja malignosti i često nastaje transformacijom iz MALT limfoma (35).

### Prognoza i liječenje limfoma

Limfom je glavni i vjerojatno jedini uzrok visoke stope smrtnosti u bolesnika sa pSS-om koja je od 3 (35) do 8 puta (36) veća u odnosu na opće stanovništvo. Na preživljjenje bolesnika s limfomom i SS-om utječu brojni čimbenici. Negativni prognostički čimbenici kao i kod ostalih oblika limfoma su visoka životna dob, loše opće stanje, povišena serumska razina LDH, ekstranodalno sijelo, vrsta zločudnih stanica, prisutnost B simptoma i veličina tumora (9). U bolesnika sa SS-om postoji izravna povezanost između aktivnosti autoimune bolesti i loše prognoze, odnosno ishoda limfoma (37).

Prema istraživanjima petogodišnja stopa preživljjenja u bolesnika sa SS-om i NHL-om iznosi oko 90 %, najveća je u bolesnika s MALT limfomom (94%), u bolesnika s NMZL iznosi 87 %, a u bolesnika s DLBCL 75 % (37). Preživljjenje bez pojave događaja iznosi oko 86 % za MALT limfome, 62 % za NMZL te 50 % za DLBCL (37). Liječenje limfoma u bolesnika sa SS-om zasniva se na primjeni kemoterapeutika po protokolu CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i oralni prednizolon) ili protokolu CVP (ciklofosfamid, vinkristin i prednizon) (35,38). Primjena rituksimaba (RTX), monoklonskog protutijela na CD20 B limfocite pokazao je obećavajuće rezultate u liječenju limfoma u bolesnika sa pSS-om (2, 35, 39). Monoterapija s RTX pokazala se djelotvornom kod ranoga i lokaliziranog MALT limfoma (35). Kombinacija RTX i tradicionalnih kemoterapeutika pokazala se djelotvornom uz dobru podnošljivost u bolesnika s pSS-om i agresivnim B staničnim limfomom (40).

Obećavajući je način liječenja primjena anticitokinskih lijekova kao, primjerice, belimumaba, monoklonskog protutijela na BAFF/BlyS, posebice u kombinaciji s drugim lijekovima u liječenju bolesnika sa SS-om i limfomom (41).

### Zaključak

U bolesnika sa SS-om potrebne su redovite kontrole kliničkog statusa i laboratorijskih parametara kako bi se što prije ustanovila limfoproliferativna bolest, ponajprije

NHL, koji je u ovih bolesnika glavni uzrok smrtnosti. Posebnu pozornost treba usmjeriti na prisutnost rizičnih čimbenika za nastanak malignih limfoma: periferne limfadenopatijske, uvećanih parotida, palpabilne purpore, miješane krioglobulinemije i niskih vrijednosti C4 komponente komplementa. Spoznavanje patofizioloških mehanizama i važnosti citokinskih, onkogenskih i kromosomskih anomalija otvara mogućnost za razvoj i primjenu novih lijekova, a time i bolju prognozu ovih bolesnika.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

### Literatura

- Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I i sur. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med.* 2013 Apr;11:93. doi:10.1186/1741-7015-11-93.
- Dong L, Chen Y, Masaki Y, Okazaki T, Umehara H. Possible Mechanisms of Lymphoma Development in Sjögren's Syndrome. *Curr Immunol Rev.* 2013;9(1):13-22.
- Cornea D, Devauchelle-Pensec V, Tobón GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun.* 2012;39(3):161-7.
- Youinou P1, Devauchelle-Pensec V, Pers JO. Significance of B cells and B cell clonality in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2605-10.
- Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence of cancer in a nationwide population cohort of 7852 patients with primary Sjögren's syndrome in Taiwan. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):524-7.
- Morović-Vergles J, Mitrović J. Pathogenesis of polymyositis and dermatomyositis. *Reumatizam.* 2012;59(2):23-6.
- Talan N, Banim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of sjögren's syndrome. *Am.J.Med.* 1964;36:529-40.
- Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM i sur. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89(6):888-92.
- Voulgaris M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42(8):1765-72.
- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):796-803. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Möller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):1012-5.
- Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1151-6.
- Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S i sur. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2015;35(1):17-26.
- Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M i sur. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008;111(8):4029-38.
- Pukšić S, Morović-Vergles J. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatizam.* 2014;61(2):31-6.
- Mackay IR, Rose NR. Autoimmunity and lymphoma: tribulations of B cells. *Nat Immunol.* 2001;2(9):793-5.
- Theander E, Vasaitis L, Baecklund E i sur. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1363-8.
- Tobón GJ, Renaudineau Y, Hillion S i sur. The Fms-like tyrosine kinase 3 ligand, a mediator of B cell survival, is also a marker of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3447-56.
- Barone F, Bombardieri M, Rosado MM i sur. CXCL13, CCL21, and CXCL12 expression in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and MALT lymphoma: association with reactive and malignant areas of lymphoid organization. *J Immunol.* 2008;180(7):5130-40.
- Dörner T, Hansen A, Jacobi A, Lipsky PE. Immunglobulin repertoire analysis provides new insights into the immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2002;1(3):119-24.
- Zuckerman NS, Hazanov H, Barak M i sur. Somatic hypermutation and antigen-driven selection of B cells are altered in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2010;35(4):325-35.
- Sugai S, Saito I, Masaki Y i sur. Rearrangement of the rheumatoid factor-related germline gene Vg and bcl-2 expression in lymphoproliferative disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;72(2):181-6.
- Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjögren's syndrome: novel p53 mutations. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1466-72.
- Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):480-7.
- Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J i sur. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood.* 1997;90(2):766-75.
- Klussmann JP, Wagner M, Guntinas-Lichius O, Müller A. Detection of HHV-8 sequences and antigens in a MALT lymphoma associated with Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(4):243-5.
- Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S i sur. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):161-70.

28. Baldini C, Pepe P, Luciano N i sur. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2012;39(4):804-8.
29. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(5):296-304.
30. Ioannidis JP1, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):741-7.
31. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28(2):80-7.
32. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1359-62.
33. Hansen A, Odendahl M, Reiter K i sur. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2160-71.
34. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG i sur. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39(3):234-9.
35. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):1-9.
36. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1262-9.
37. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP i sur. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One.* 2015 Feb 27;10(2):e0116189. doi: 10.1371/journal.pone.0116189.
38. Marcus R, Imrie K, Belch A i sur. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105(4):1417-23.
39. Meiners PM, Vissink A, Kallenbergs CG, Kroese FG, Bootsma H. Treatment of primary Sjögren's syndrome with anti-CD20 therapy (rituximab). A feasible approach or just a starting point? *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(10):1381-94.
40. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(8):1050-3.
41. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S i sur. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):490-4.

# LIJEČENJE REUMATSKIH BOLESTI I MALIGNOMI

## TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES AND MALIGNANCY

Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

Adresa za dopisivanje:

**Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.**

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za internu medicine

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42

5100 Rijeka

Zaprmljeno: 17.09.2015.

Prihvaćeno: 20.09.2015.

### Sažetak

Iako kronična upala ima protumorozne učinke, poznato je da imunosupresivni lijekovi mogu povećati rizik od pojedinih tumora. Metotreksat, prvi lijek izbora u većini reumatskih bolesti, uobičajeno se smatra lijekom maloga onkogenog potencijala. Međutim, neka novija istraživanja, koja čekaju potvrdu na većem broju bolesnika, pokazala su da njegova primjena nosi nešto veći rizik od karciona u usporedbi s anti-TNF lijekovima i drugim lijekovima koji modifiraju bolest. Metaanalize i podaci iz registara reumatoloških bolesnika upućuju na to da anti-TNF lijekovi ne nose povećan rizik za limfome i solidne malignome, ali postoji

rizik za nemelanomske i melanomske tumore kože. Većina smjernica slaže se da se s biološkom terapijom može započeti ako je maligna bolest izlječena prije pet i više godina, ali treba uzeti u obzir biologiju tumora. Noviji podaci upućuju na to da je poseban oprez potreban u bolesnika s preboljenim melanomom, a čini se da je rituximab lijek izbora u bolesnika preboljenim malignomom unutar pet godina te onih s izljećenom limfoproliferativnom bolesti.

**Ključne riječi:** anti-TNF lijekovi, malignomi, metotreksat, rituximab

### Abstract

Although chronic inflammation has pro-tumorigenic effects, it is well known that immunosuppressive drugs may increase the risk for certain tumors. Methotrexate, the drug of choice in many rheumatic diseases, is usually considered as a drug with low oncogenic potential. However, some recent studies which deserve to be confirmed on a larger number of patients, showed that the use of methotrexate carries a higher risk for malignant disease in comparison with TNF inhibitors and other disease-modifying drugs. Meta-analyses and data from registries of rheumatic patients showed that TNF inhibitors are not associated with a higher risk for lymphomas and solid malignomas, but that a risk exists for

non-melanoma and melanoma skin tumors. Most guidelines agree that biologics can be started if the malignant disease was cured five or more years previously, but the biology of the tumor has to be taken into account as well. Recent data showed that particular caution is needed in patients with a history of melanoma. It seems that rituximab is the drug of choice in patients with a history of malignant disease treated within less than five years, as well as in patients with treated lymphoproliferative disorders.

**Keywords:** malignancy, methotrexate, rituximab, TNF inhibitors

### Uvod

Iako je poznato da bolesnici s imunološki posredovanim upalnim bolestima, kao što su npr. reumatodni artritis (RA) i sustavni eritemski lupus (SLE, od engl. systemic lupus erythematosus), imaju povećan rizik za razvoj nekih malignih bolesti, poglavito limfoma, uloga imunosupresivnih i bioloških lijekova koje rabimo u liječenju tih bolesti još je kontroverzna. Dok s jedne strane upala ima antitumorozni učinak te je aktivacija upalnih stanica dio imunološkog odgovora koji eliminira mutantne stanice pa

učinak imunosupresivnih lijekova može biti odgovoran za povećan rizik pojedinih tumora, poznato je da upala ima i protumorozni učinak (1). Kronična upala može dovesti do razvoja tumora uzrokujući izravne DNA promjene ili čini stanice osjetljivijima na mutagene (2). Upalni medijatori kao što su tumor nekrotizirajući faktor (TNF), interleukin 6 (L-6) te proteaze koje luče tumorski limfociti i makrofazi utječu na rast tumora i metastazu (3). Na molekularnoj razini transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B je glavna poveznica

između upale i tumora. On integrira signale iz raznih vanjskih promjena, uključujući infekcije i autoimunost, a različiti proinflamatorni citokini (TNF, IL-1) njegovi su potentni aktivatori (4).

Velika metaanaliza koja je uključila 21 publikaciju potvrdila je da je u populaciji bolesnika s RA povećan rizik za limfom i karcinom pluća, a smanjen rizik za kolorektalni karcinom i karcinom dojke (5). Međutim, povećan rizik od limfoma je ograničen na one RA bolesnike koji imaju dugotrajniju i tešku bolest, a dokazano je da je aktivnost RA proporcionalno povezana s rizikom od limfoma (6). SLE je pak povezan s povećanim rizikom za hematološke malignome uključujući ne-Hodgkinov limfom, karcinom vagine/vulve/cerviksa, nazofarinks i bubrega, dok je smanjen rizik od karcinoma dojke, ovarijske i endometrijske (7).

Liječenje imunološki posredovanih upalnih reumatskih bolesti usmjereno je na inhibiciju upale suprimiranjem aktivnosti i proliferacije imunih stanica te citokinske produkcije. Prije ere bioloških lijekova to je bilo moguće postići samo imunosupresivnim lijekovima. Najviše podatka o potencijalnom promalignom učinku imunosupresivnih lijekova postoji iz iskustva s transplantiranim bolesnicima, te je poznato da je u toj populaciji povećan rizik od nemanomskog karcinoma kože i EBV povezane limfoproliferativne bolesti (8).

Dobro je poznato da je ciklofosfamid, koji se koristi u liječenju SLE, sistemске skleroze i vaskulitisa, povezan s povećanim rizikom od karcinoma mokraćnog mjehura te s obzirom na to da je rizik ovisan o kumulativnoj dozi, a rizik postaje izrazito visok nakon kumulativne doze veće od 25 grama, koristi se obično kratkotrajno i najčešće u pulsnim dozama (9).

Najčešće primjenjivani lijekovi u imunološki posredovanim reumatskim upalnim bolestima su metotreksat te biološki lijekovi, ponajprije anti-TNF lijekovi, rituksimab i tocilizumab.

Metotreksat (MTX) analog je folne kiseline koji suprimira staničnu proliferaciju inhibiranjem sinteze DNA. S obzirom na učinkovitost i dobar sigurnosni profil zlatni je standard u liječenju RA, psorijatičnog artritisa i psorijaze. Iako široko primjenjivan, njegova povezanost s maligno-mima nije baš detaljno istraživana. Njegov onkogeni potencijal opisan je još prije dvadesetak godina (10), a u literaturi se mogu naći opisi slučajeva EBV povezanih limfoma, posebno u bolesnika sa psorijazom (11, 12). Kanadska opservacijska studija iz 2008., koja je uključila više od 23 000 bolesnika liječenih metotreksatom, nije našla povećan rizik od hematoloških malignoma (12), kao ni istraživanje Salliot i van der Heijde iz 2009. (13).

Međutim, u sistematskom pregledu literature iz 2010. Krahen i suradnici navode da MTX može povećati rizik od malignog melanoma i udvostručiti rizik od nemelanomskega tumora kože (14). Novo svjetlo na MTX bacala nedavno objavljen rad Solomona i suradnika (15). Imajući u vidu da MTX nije bio predmet farmakoepidemioloških studija karcinoma, autori su proveli istraživanje na bolesnicima iz CORRONA registra praćenih od 2001. do 2010. kojemu je primarna svrha bila odrediti komparativni rizik od karcinoma za različite DMARD (od engl. *disease modifying anti-rheumatic drugs*) u usporedbi s MTX-om. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 6806 bolesnika, od kojih 1566 na MTX-u, 904 na drugim nB (od engl. *non biologic*) DMARD, 3761 na anti-TNF lijekovima (bez metotreksata),

408 na abataceptu i 167 na rituksimabu. Autori su našli da je rizik od karcinoma bio viši u bolesnika na MTX-u u usporedbi s onima na anti-TNF lijekovima i nBDMRD. Iako to istraživanje treba uzeti s oprezom, između ostalog i zbog relativno malog broja bolesnika koji su postigli primarni cilj (karcinom), svakako ga treba imati na umu, između ostalog i u procjeni eventualnoga malignog potencijala bioloških lijekova s obzirom na to da se oni najčešće primjenjuju u kombinaciji s MTX-om.

Budući da i samo ime citokina na koji su usmjereni anti-TNF lijekovi implicira oprez od pojave tumora, njihova je upotreba od samog početka bila podvrgnuta opsežnijim analizama u tom smislu. Iako je originalno sam TNF izučavan kao potencijalni antitumorozni lijek, taj je entuzijazam ubrzo napušten te TNF svoje mjesto imao jedino u hipertermičkoj perfuziji ekstremiteta u regionalnom liječenju lokalnih sarkoma ili metastaza melanoma kako bi se izbjegla amputacija (16). Nove spoznaje o povezanosti kronične upale i tumora u kojem TNF ima ključno mjesto, i činjenica da u malim dozama TNF može djelovati kao pokretač tumora i metastaza (4), opravdavaju manju zadržavljivost, ali kako su RA i druge imunološki posredovane upalne bolesti kronične te zahtijevaju dugotrajno liječenje, oprez je u svakom slučaju potreban.

Klinička istraživanja učinka anti-TNF lijekova na potencijalnu pojavu malignoma pojavila su se već kasnih devetdesetih. Velika prospektivna opservacijska studija na više od 18 000 bolesnika iz američkog registra objavljena 2004. (17) našla je povećanu incidenciju limfoma u bolesnika liječenih etanerceptom i infliksimabom, a tri godine poslije analiza istih bolesnika uz medijan praćenja od tri godine pokazala je da rizik od limfoma nije povećan (18).

Bongartzova metaanaliza iz 2006. pokazala je da su dva anti-TNF lijeka (infliksimab i etanercept) povezna s 3,3 puta većim rizikom za rak (19). Međutim, kasnije metaanalize kliničkih studija nisu našle da je upotreba anti-TNF lijekova povezna s povećanim ukupnim rizikom za malignome (20, 21). U metaanalizi 21 prospektivne opservacijske studije iz 2011. Maritete i suradnici nisu našli povećan ukupni rizik za malignome, uključujući i limfome u bolesnika liječenih anti-TNF lijekovima (adalimumab, infliksimab, etanercept), ali su upozorili na povećan rizik za karcinome kože uključujući i melanome (22). I druge metaanalize nisu upućivale na to da je liječenje anti-TNF lijekovima, ali i biološkim lijekovima općenito, povezano s rizikom pojave malignoma (23). Jedan od ograničavajućih čimbenika u tim zaključcima jest kratkoča praćenja bolesnika u kliničkim studijama obuhvaćenih metaanalizama, ali integrirana analiza tri baze podataka pokazala je da se rizik za pojavu tumora tijekom liječenja anti-TNF lijekovima ne povećava s vremenom (24). Nedavno objavljeni podaci britanskog registra bolesnika s reumatoidnim artritom pokazali su da u bolesnika kod kojih je anti-TNF lijek dodan DMARD, nema povećanog rizika za solidne karcinome u usporedbi s onima koji su liječeni samo DMARD. Međutim, evidentno je da u bolesnika koji primaju ove lijekove postoji povećan rizik za karcinome kože, i nemelanomske i melanome (23, 26). Prikazi slučajeva pojave melanoma na anti-TNF lijekovima pri liječenju psorijaze pokazali su se uglavnom u dermatološkoj literaturi, ali opisani su u bolesnika s reumatoidnim artritom (27, 28). Analiza švedskog registra bolesnika s reumatoidnim artritom pokazala je da je rizik od malignog melanoma povećan u

bolesnika liječenih anti-TNF lijekovima (29), a recentna analiza prijava FDA i pregled elektroničke baze podataka u SAD-u također je našla povećan rizik od melanoma u bolesnika koji su izloženi anti-TNF lijekovima (30).

Manje je podatka o potencijalnom malignom riziku od bioloških lijekova drugog mehanizma djelovanja koji se koriste u liječenju reumatskih bolesti. Analiza 186 bolesnika liječenih rituksimabom koji su praćeni prosječno 22 mjeseca nije našla povećan rizik od malignoma u odnosu na bolesnike liječene s DMARD (31). Dugogodišnja upotreba rituksimaba u liječenju limfoma nameće ovaj lijek kao lijek izbora u bolesnika koji su imali limfoproliferativnu bolest, te je u preporukama američkoga reumatološkog društva naveden kao lijek izbora u tih bolesnika i bolesnika koji su imali solidni tumor unutar pet godina od početka primjene biološkog lijeka (32).

Inhibitor receptora za IL 6 – tocilizumab u metaanalizi randomiziranih kliničkih studija nije pokazao povećan rizik za malignome (33).

U posljednje je vrijeme sve više podataka o počinjanju biološke terapije u bolesnika s preboljenim malignomima.

Dok je u kliničkim istraživanjima maligna bolest unatrag deset godina isključni kriterij za primanje biološkog lijeka, analize podatka registara bolesnika pokazuju da se biološka terapija uvodi i znatno ranije. Podaci njemačkog registra objavljeni još 2010. nisu našli razliku u pojavnosti malignoma između onih koji su već imali malignom i onih kod kojih se malignom prvi put pojavio tijekom biološke terapije (34). Daljnja analiza podatka iz istog registra prezentirana na američkom reumatološkom kongresu 2013. pokazala je da je u tom registru praćeno 367 bolesnika s ranijim malignomom (3,6 % od ukupnog broja bolesnika) kod kojih je početak terapije bio prosječno 4,3 godine nakon malignoma. Stopa povratka karcinoma na anti-TNF lijekovima bila je 5,2, a na rituksimabu 3,3, s tim da se u bolesnika liječenih rituksimabom ranije započinjalo s biološkom terapijom (35). Iako su navedeni podaci ohrabrujući, odluku o započinjanju biološke terapije u bolesnika s anamnezom maligne bolesti treba donositi na individualnoj razini imajući u vidu biologiju tumora i aktivnost reumatološke bolesti te bolesnik mora biti upoznat s rizicima za povrat maligne bolesti.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

- Beyaert R, Beaugerie L, Van Asche G i sur. Cancer risk in immune mediated inflammatory diseases (IMID). Mollecul Cancer. 2013; 12:98.
- Bakwil F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet. 2001; 357:539-45.
- Zumsteg A, Cristofori G. Corrupt policemen: inflammatory cells promote tumor angiogenesis. Curr Opin Oncol. 2009; 21:60-70.
- Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meet cancer, with NF-κB as the matchmaker. Nat Immunol. 2011; 12:715-23.
- Smitten Al, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2008; 10:R45.
- Baecklund R, Iliadou A, Askling J i sur. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:692-701.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Foulkes WD, Gordon C, Clarke AE. Brest, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta analysis. Br J Cancer. 2011; 104:1478-81.
- Martinez OM, De-Grujil FR. Molecular and immunologic mechanisms of cancer patogenesis in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2008; 8:2205-11.
- Vlaovic P, Jewett MA. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. Can J Urol. 1999; 6:745-8.
- Kremer JM. Is methotrexate oncogenic in patients with rheumatoid arthritis? Semin Arthritis Rheum. 1997;26:785-7.
- Kingsmore SF, Hall BD, Allen NB, Rice JR, Caldwell DS. Association of methotrexate, rheumatoid arthritis and lymphoma: report of 2 cases and literature review. J Rheumatol. 1992;19:1462-5.
- Buchninder R, Barber M, Heunzenroeder L i sur. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Arthritis Rheum. 2008;59:794-9.
- Salliot C, van der Heijde D. Long -term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis – a systematic literature research. Ann Rheum Dis. 2009;68:1100-4.
- Krathen Ms, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic, immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2010;37:2205-15.
- Solomon DH, Kremer JM, Fisher M i sur. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. Semin Arthritis Rheum. 2014; 42:489-97.
- Van- Horssen R, Ten-Hagen TLM, Eggermont AMM. TNF-alpha in cancer treatment molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. Oncologist. 2006;11:143-51.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthrits: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,527 patients. Arthritis Rheum. 2004;50:1740-51.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. Arthritis Rheum. 2007;56: 1433-9.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006;295:2275-85.
- Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheum. 2011;63:1479-85.
- Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20:119-30.

22. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K i sur. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:1895-904.
23. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA i sur. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:898-908.
24. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F i sur. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60:3180-9.
25. Mercer LK, Lunt M, Low ALS i sur. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:1087-93.
26. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1431-9.
27. Carlesimo M, La Pietra M, Arcese A i sur. Nodular melanoma arising in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antagonists. *Int J Dermatol.* 2012; 51: 1234-6.
28. Mann J, Thomson P, Stevens H, Palamaras I. Malignant melanoma and tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2013;52: 471-4
29. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ.* 2013;346:f1939.
30. Nardone B, Hammel JA, Raisch DW, Weaver LL, Schneider D, West DP. Melanoma associated with tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *Br J Dermatol.* 2014;170:1170-2.
31. Silmari S, Luka C, Combe B, Morel K. Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: report from a French cohort. *Joint Bone Spine.* 2011; 78:484-7.
32. Singh JA, Furst DE, Bharat A i sur. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs and Biologics in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 625-39.
33. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50:552-62.
34. Strangfeld A, Hierse F, Rau R i sur. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R5.
35. Strangfeld A, Pattloch D, Herzer P i sur. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl 10 :806.

# REUMATSKA POLIMIALGIJA, TEMPORALNI ARTERITIS I MALIGNOMI – POSTOJI LI POVEZANOST?

## POLYMYALGIA RHEUMATICA, GIANT CELL ARTERITIS AND MALIGNANCY – IS THERE AN ASSOCIATION?

Daniela Marasović Krstulović, Ivona Božić, Katarina Borić

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti,  
KBC Split, Split

Adresa za dopisivanje:

**Doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović, dr. med.**

Odsjek za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Split

Šoltanska 1, 21000 Split

e-mail: daniela.marasovic.krstulovic@st.t-com.hr

Zaprmljeno: 10. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

### Sažetak

Reumatska polimialgija (PMR) i temporalni arteritis (TA) česte su upalne reumatske bolesti u osoba starijih od pedeset godina. Usko su povezane i često se pojavljuju u istog bolesnika. Uobičajeni simptomi su bol i nelagoda te zakonost mišića ramenog obruča, vrata i kukova, a praćeni su povišenim vrijednostima upalnih reaktanata i anemijom kronične bolesti. Uz navedeno u TA se javlja temporalna glavobolja, smetnje vida i sluha te bol čeljusti. Dobar i brz terapijski odgovor na primjenu glukokortikoida ključno je obilježje ovih dvaju poremećaja. Kod nekih upalnih autoimunih reumatskih bolesti zabilježena je veća incidencija malignoma. Premda razlozi te veće pojavnosti nisu jasni, smatra se da je u podlozi poremećena regulacija imunsog sustava. Više prikaza slučaja, serija slučaja i epidemioloških studija sugerira poveći rizik od malignih bolesti u bolesnika s PMR i TA, ali su rezultati epidemioloških studija kontradiktorni. U svrhu istraživanja ove povezanosti nedavno je provedena nekolicina prospективnih

istraživanja. Povišen rizik malignih oboljenja u bolesnika s PMR/TA nedvojbeno je utvrđen u prvih 6 – 12 mjeseci od dijagnoze, a poslije se taj rizik gubi i izjednačava s rizikom opće populacije. Uočena je veća pojavnost karcinoma urogenitalnog, limfatičkog, hematopoetskog i živčanog sustava. Kako se do dijagnoze PMR i TA dolazi „per exclusionem“, a klinička slika često nije specifična i može nalikovati paraneoplastičkom sindromu, potrebna je vrlo pažljiva klinička evaluacija i pridržavanje klasifikacijskih kriterija. Nužno je razmotriti sve što diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir, uključujući malignitet, posebno tijekom prve godine kliničkog praćenja. Unatoč tome u oko 20 % bolesnika s PMR/TA dolazi do naknadne revizije dijagnoze u neku od upalnih reumatskih ili malignih bolesti.

**Ključne riječi:** reumatska polimialgija, temporalni arteritis, karcinom, malignitet, paraneoplastički sindrom

### Abstract

Polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA) are two common chronic inflammatory rheumatologic disorders in adults aged over 50 years. These disorders are closely related and commonly occur together. Classic symptoms are bilateral pain, aching, and stiffness in the shoulders and pelvic girdle, usually accompanied by elevated inflammatory markers and anemia of chronic disease. The hallmark of these two diseases is a good and quick response to glucocorticoid therapy. An increased incidence of malignancy has been observed in some autoimmune inflammatory disorders. The mechanism of this association is poorly understood, but it is believed to be related to a dysregulation of the immune system. Several case reports and case series have suggested that an increased risk of malignancy also exists in patients with GCA and PMR, but no clear association has been proven due to conflicting data coming from epidemiological studies. Recently, a few larger prospective cohort studies were performed to explore this association. An increased risk of a cancer diagnosis was found within the

first 6-12 months after a PMR/GCA diagnosis. The data suggested an excess of cancers of the genitourinary, lymphatic, hematologic, and nervous systems. Beyond that period, the risk of malignancy in PMR/GCA was only slightly elevated, or even equal to the control population. As a diagnosis of PMR and GCA is usually achieved “per exclusionem”, and the clinical presentation is non-specific and may resemble paraneoplastic syndrome, making an accurate diagnosis of these disorders in the elderly population is essential. Clinicians need to be aware of the possibility of alternative diagnoses, including cancer. Thus, patients diagnosed with PMR and GCA should be carefully monitored, especially in the first year after the initial diagnosis, to exclude underlying cancer. In up to 20% of cases of PMR/GCA the diagnosis is subsequently revised to other inflammatory rheumatic disease or malignant disease.

**Keywords:** polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, cancer, malignancy, paraneoplastic syndrome

Reumatska polimialgija (PMR) reumatska je upalna bolest osoba odrasle životne dobi, karakterizirana jutarnjom nelagodom, zakočenošću mišića ramenog obruča, vrata i kukova, povišenim vrijednostima sedimentacije eritrocita (SE) i brzim odgovorom na terapiju malim dozama glukokortikoida. Često se PMR stavlja u korelaciju s temporalnim arteritism (TA), sistemnim granulomatoznim vaskulitisom srednjih krvnih žila, čija se klinička slika uvelike preklapa s navedenom uz temporalne glavobolje, probleme vida i bol u čeljusti (1,2).

PMR javlja se u osoba srednje i starije životne dobi, obično starijih od pedeset godina. Vrhunac incidencije zapaža se između sedamdesete i osamdesete godine života, preciznije u 72. godini (3). Češće se javlja u osoba ženskog spola. Najveća pojavnost zapaža se u skandinavskim zemljama u kojima je zabilježena incidencija 113 na 100 000, u Poljskoj 35 na 100 000, a u Italiji samo 13 na 100 000 stanovnika (4,5). Sasvim je neuobičajena pojava bolesti u Aziji, afroameričkoj i latino populaciji, no ne može se potpuno isključiti. Isti obrazac pojavnosti, ali i dvostruko manja učestalost od PMA uočena je kod TA (6,7).

Uzrok PMR još je nepoznat. Genetskim istraživanjima pronađena je veća pojavnost alela HLA-DR4 i HLA-DRB1 regije (8,9). Sama genetska podložnost ne znači i bolest, stoga se razmatra utjecaj vanjskih čimbenika, posebice virusa. Oni u organizmu dovode do aktivacije monocita, produkcije citokina (posebno IL-2 i IL-6) i, drži se, posljedične manifestacije bolesti. Dendritične stanice također imaju važnu ulogu kao okidači limfocitnoga imunosnog odgovora, potom podraženi CD4+ limfociti T, pomoćnički limfociti T te suprimirani regulatorni limfociti T (10-13).

PMR karakterizirana je jutarnjom zakočenošću u trajanju najmanje trideset minuta, simetričnim bolovima u ravninama, vratu, torzu i kukovima, koji se pojačavaju pokretom (14,15). Smanjen je opseg kretanja u zglobovima vrata, ramena i kukova zbog upale burzi i mišićne slabosti, odnosno smanjene mišićne napetosti. Javlja se sinovitis i burzitis perifernih zglobova koljena, zapešća, metakarpofalangealnih zglobova. Distalni sinovitis najčešće je blag, neerozivan i asimetrične prezentacije. U nekih bolesnika mogu se javiti otok i edem šaka, zapešća, gležnjeva i rista stopala te sindrom karpalnog tunela (16,17). Bolesnik ističe subjektivnu slabost, malakslost, depresiju, anoreksiju i gubitak tjelesne težine te povišenu tjelesnu temperaturu. U kliničkoj slici TA, uz prethodno nabrojene simptome PMR, javlja se i bolnost temporalne regije i čeljusti, poremećaji vida te kaudikacije ramena (14,15).

U laboratorijskim nalazima bilježi se porast upalnih reaktanata. Uz katkad neznatan porast C-reaktivnog proteina (CRP), jednim od osnovnih kriterija smatra se porast SE više od 40 mm/h, no ipak manje od 100 mm/h. Također je uobičajena normocitna anemija, povišeni jetreni enzimi (posebice alkalna fosfataza), povišena protutijela protiv feritina te negativna antinuklearna protutijela (ANA) reumatoidni faktor (RF) i protutijela na cikličke citrulirane peptide (antiCCP) (13,18).

Rutinskim radiografskim metodama ne prikazuju se abnormalnosti u bolesnika oboljelih od PMR. Visoko specifičnim metodama, ultrazvukom zglobova (UZV), magnetskom rezonancijom (MRI) i pozitronskom emisijском tomografijom (PET) može se otkriti upalna aktivnost u zglobovima bolesnika oboljelih od PMR/TA (13, 19-22). MRI i UZV prikazuju upalu sinovije i izvanzglobnih sinovijalnih

struktura. Najčešće je riječ o glenohumeralnom sinovitu i biceps-tenosinovitu, trohanternom burzitu i sinovitu, te interspinoznom burzitu cervikalne i lumbalne kralježnice (13,19,20). PET-om se uočava pojačan metabolizam glukoze u sinovijalnim prostorima, ali je također istraživanjem Blockmansa i suradnika uočena povišena produkcija 18-flordeoksiglukoze u velikim krvnim žilama nekih ispitanika kojima je biopsijom temporalne arterije isključena vjerojatnost postojanja TA (23).

Europska liga protiv reumatizma (EULAR) i Američko reumatološko društvo (ACR) donijeli su zajedničke klasifikacijske kriterije radi jednostavnije i sigurnije dijagnostike PMR. Osnovni, veliki kriteriji uključuju dob iznad pedeset godina, obostranu, simetričnu zahvaćenost ramena, abnormalne vrijednosti upalnih parametara CRP i SE. Manji, dodatni kriteriji su jutarnja zakočenost i bolnost u trajanju duljem od 45 minuta (2 boda), bol ili ograničeni pokreti u kukovima (1 bod), negativni serološki nalazi reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnih antitijela (ANA) (2 boda), te izostanak boli i otoka u perifernim zglobovima (1 bod) (24). Učini li se uz navedene kriterije još i UZV zglobova ramena i kukova postiže se visoka specifičnost za postavljanje dijagnoze PMR (25).

Liječenje PMR provodi se nakon ispunjenja kriterija i isključenja mogućnosti druge etiologije. Terapija izbora su niske doze glukokortikoida (10-20 mg prednizolona), a odmah nakon uključenja terapije dolazi do subjektivnog poboljšanja, dok unutar tri dana slijedi brzo kliničko poboljšanje (26). Prema posljednjim istraživanjima u osoba otpornih na terapiju glukokortikoidima i drugim imunosupresivima uočen je dobar odgovor na terapiju inhibitorom IL-6, tocilizumabom (13).

Svakako, u obzir treba uzeti i druge bolesti koje se slično očituju, posebice u osoba čiji simptomi ne upotpunjaju navedene kriterije. Diferencijalno dijagnostički moramo razmišljati o reumatoidnom artritisu starije životne dobi, ograničenom seronegativnom simetričnom sinovitu s tjestastim edemom, vaskulitisu, spondilopatijama, multi-centričnom lokalnom koštanom-mišićnom boli (periarthritis humeroskapularis PAHS), multiplom mijelomu, statinima ili drugim lijekovima uzrokovanoj mialgiji i miozitisu, upalnoj miopatiji, fibromalgiji, infektivnom endokarditisu, hipotireozi, neurološkim bolestima (npr. Parkinsonovoj bolesti), cervikobrahijalnom sindromu, depresiji i malignim bolestima (27).

Tijekom godina dijagnosticiranja i liječenja PMR zamjetila se učestala pojavnost maligne bolesti u kontekstu slike PMR. Maligne bolesti često se znaju prezentirati atipičnim simptomima poput opće slabosti, bolova i teške pokretnosti mišića, subfebrilitetom, povišenim laboratorijskim vrijednostima upalnih parametara (28). Većina do sada provedenih istraživanja nije mogla sa sigurnošću potvrditi povezanost PMR i karcinoma (29-32). Međutim, bilo je riječi uglavnom o studijama s malim brojem utvrđenih malignoma, ponajviše dizajniranih kao studije parova.

Ji i suradnici proveli su do sada najveće prospektivno istraživanje povezanosti PMR i maligniteta kojim su usporedili skupinu od 36 918 osoba, kojima je u švedskim bolnicama postavljena dijagnoza PMR, s nacionalnim švedskim registrom za oboljele od malignih bolesti, u kojem su pronašli 3941 pacijenta s PMR. To je prvo istraživanje koje nedvojbeno upućuje na diskretno veći rizik nastanka malignoma u oboljelih od PMR i TA, posebice unutar

prve godine od pojave simptoma. Tumori na deset sijela pokazali su veću učestalost, a to su tumori jajnika, prostate, bubrega, mokraćnog mjehura, kože (melanomi i planocelularni karcinomi), živčanog sustava, endokrinih žlezda, vezivnog tkiva, limfnog sustava i koštane srži. Viša pojavnost tumora egzokrinih žlezda dovodi se u vezu s intenzivnjim praćenjem, a najviše je bio riječi o indolentnim adenomima. Istoči se povećana pojavnost melanoma i planocelukarnoga karcinoma kože koja prije nije bila za-mjećena u bolesnika s PMR. Oba ova malignoma povezuju se s nereguliranom imunošću što je u osnovi patogeneze PMR i TA. Veća pojavnost ne-Hodgkinova limfoma zabilježena je samo u prvoj godini nakon dijagnoze PMR (33). Posebno valja istaknuti izrazio visok standardizirani rizik incidencije (SIR) unutar prve godine od postavljanja dijagnoze PMR za nastanak mijeloma (4,42) i leukemije, osobito akutne mijeloične leukemije (7,20). Povećan rizik od akutne mijeloične leukemije održan je tijekom praćenja sugerirajući istinsku biološku povezanost s PMR (33).

O povećanoj pojavnosti akutne mijeloične leukemije u bolesnika s PMR izvijestila je i skupina autora iz SAD-a uspoređujući je s pojavošću bolesti mijeloične loze u drugim sustavnim autoimunim bolestima (34).

Kane i Menon prikazali su vlastitu seriju od tri slučaja bolesnika s PMR i povišenim vrijednostima prostata-spesificnog antiga (PSA) u kojih je poslije dijagnosticiran adenokarcinom prostate (35). Rendazzo i suradnici su pak prikazali bolesnika s PMR i metastaskim karcinomom prostate, a priroda te biološke povezanosti za sada je potpuno nejasna (36).

Kermani i suradnici također su pronašli sličan odgovor u osoba koje su se prezentirale kliničkom slikom TA (37). Britanska skupina istraživača predvođena Sarom Muller provela je kohortnu studiju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti uspoređujući rizik od malignoma u osoba s postavljenom dijagnozom PMR naspram opće populacije. Rezultati su upozorili na statistički znatno veću pojavnost malignoma unutar prvih šest mjeseci od prezentiranja kliničke slike i postavljanja dijagnoze PMR, dok s većim vremenskim odmakom nisu pronašli veći porast broja malignoma između bolesne i zdrave skupine (38).

Švedska skupina autora provela je istraživanje radi utvrđivanja povezanosti glukokortikoidne terapije u liječenju PMR i TA i nastanka malignih limfoma. Uspoređujući skupinu prethodno oboljelih od PMR ili TA s kontrolnom prethodno zdravom skupinom, statistički su dokazali da

monoterapija glukokortikoidima ne uzrokuje povećanu pojavu limfoma, dok je kod drugih upalnih reumatskih bolesti zabilježen povećan rizik malignog limfoma, manje kao posljedica kombinacije imunosupresivne i glukokortikoidne terapije, ali i više zbog samog mehanizma bolesti. Tim istraživanjem opovrgli su hipotezu o povećanom riziku nastanka malignoma zbog glukokortikoidne terapije (39).

Krajem 2014. godine objavljena je metaanaliza Ungpraser-ta i suradnika o pojavnosti malignoma u bolesnika s PMR u odnosu na kontrolnu skupinu. Od početno izdvojene 844 studije u konačnici ih je uključeno samo šest čiji je dizajn zadovoljavao stroge kriterije. Rezultat je pokazao kako je dugoročno gledano rizik razvoja od karcinoma u skupini s PMR blago povišen (omjer rizika 1,14, 95 % CI: 1,05 – 1,22) te znatno viši unutar prvih 6 – 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze (omjer rizika 2,16, 95 % CI: 1,85 – 2,53). Potrebno je istaknuti da je prosječna životna dob osoba kod kojih se uz PMR pojavljuje karcinom 72,6 (68,6 – 80) godina, a tu dob i prirodno prati povećan rizik od razvoja malignih bolesti. Budući da se u oboljelih od PMR, za razliku od zdravih ispitanika kontrolne skupine, radi opsežna dijagnostička obrada, postavlja se pitanje koliki je broj nedijagnosticiranih malignoma u kontrolnoj skupini (40).

Svakako, vodeći se temeljnim medicinskim dokazima i vlastitim kliničkim iskustvom za konačno postavljanje dijagnoze PMR nužno je svakom pojedincu koji se prezentira opisanom kliničkom slikom prethodno isključiti mogućnost postojanja maligne bolesti. Posebnu pozornost treba obratiti na atipične simptome kao što su izrazita opća slabost, znatno povišeni upalni reaktanti (posebice vrijednosti SE > 100 mm/h), povišene vrijednosti drugih laboratorijskih parametara (LDH, AP, CK), pozitivni nalazi autoprotilijela, trajanje simptoma > 2 mjeseca, životna dob < 50 godina, asimetrija zahvaćenosti mišića i bolnost zglobova te slab odgovor na terapiju malim dozama kortikosteroida (27,35,38). Slijedeći podatke iz literature, posebnu pozornost svakako treba usmjeriti na karcinome genitourinarnog trakta (karcinom bubrega, adenokarcinom prostate), ženskoga reproduktivnog sustava, limfnog sustava, hematološke i neurološke neoplazme (41). Detaljna početna dijagnostička obrada i budni nadzor tijeka bolesti tijekom prve godine liječenja bitno će umanjiti rizik od neprepoznavanja maligne bolesti maskirane kliničkom slikom PMR, odnosno TA.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

- Manganelli P, Mercadanti M, Nervetti A i sur. Rheumatic polymyalgia and temporal arteritis. Case contribution and bibliographic review. *Minerva Med.* 1987;78:287-96.
- Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:289-93.
- Suntharasivam T, Gnanapragasam VJ. Polymyalgia rheumatica following robotic radical prostatectomy. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3:354-5.
- Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94. *J Rheumatol.* 1997;24:1739-43.
- Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F i sur. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:351-6.
- 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.

Marasović Krstulović D. i sur. Reumatska polimyalgija, temporalni arteritis i malignomi – postoji li povezanost?

7. Cimmino MA, Zaccaria A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(4 Suppl 20):S9-11.
8. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Polymyalgia rheumatica mimicking neoplastic disease – significant problem in elderly patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118 Suppl:47-9.
9. Tabata M, Kobayashi T. Polymyalgia rheumatica and thyroid papillary carcinoma. *Intern Med* 1994;33:41-4.
10. Cimmino MA. Genetic and environmental factors in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:576-7.
11. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD i sur. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1286-94.
12. Alvarez-Rodríguez L, Lopez-Hoyos M, Mata C i sur. Circulating cytokines in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:263-9.
13. González-Gay MA, Pina T. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update. *Curr Rheumatol Rep.* [Internet] 2015. doi: 10.1007/s11926-014-0480-1.
14. Samson M, Audia S, Fraszczak J i sur. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3788-98.
15. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet.* 2008;372:234-45.
16. Salvarani C, Pipitone N, Versari A i sur. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:509-21.
17. Narvaez J, Nolla-Sole JM, Narvaez JA i sur. Musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1060-3.
18. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I i sur. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30:17-24.
19. Junko Ochi, Taiki Nozaki, Masato Okada i sur. MRI findings of the shoulder and hip joint in patients with polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol.* 2015;25:761-7.
20. Rute S, Rosa J, Navarta DA i sur. Ultrasound assessment of new onset bilateral painful shoulder in patients with polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1383-7.
21. Cantini F, Salvarani C, Oliveri I. i sur. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica a case control study. *J Rheumatol.* 2001;28:1049-55.
22. Rehak Z, Vasina J, Nemec P i sur. Various forms of 18F-FDG PET and PET/CT findings in patients with polymyalgia rheumatica. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* [Internet] 2015. doi: 10.5507/bp.2015.026
23. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S i sur. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:672-7.
24. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM i sur. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2012;64:943-54.
25. Codreanu C, Enache L. Is ultrasound changing the way we understand rheumatology? Including ultrasound examination in the classification criteria of polymyalgia rheumatica and gout. *Med Ultrason.* 2015;17:97-103.
26. Hernández-Rodríguez J, Cid MC, López-Soto A i sur. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2009;169:1839.
27. Ceccato F, Una C, Regidor M i sur. Conditions mimicking polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Clin.* 2011;7:156-60.
28. American Cancer Society [Pristup 2015 Ruj 9] Dostupno na <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/signs-and-symptoms-of-cancer>
29. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK i sur. No increased frequency of malignant neoplasma in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and matched population controls. *J Rheumatol.* 2002; 29: 2143-7.
30. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK i sur. Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:38-41.
31. Haga HJ, Eide GE, Brun J i sur. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1335-9.
32. Manganelli P, Ferraccioli G, Passalacqua R i sur. Polymyalgia rheumatica and malignant neoplasms. A report of 3 cases. *Recenti Prog Med.* 1992; 83:200-2.
33. Ji J, Liu X, Sundquist K i sur. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1158-63.
34. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O i sur. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *J Cancer.* 2009;100:822-8.
35. Kane I, Menon S. Carcinoma of the prostate presenting as polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2003;42:385-7.
36. Randazzo CT, Bernard AW, Rund DA. Metastatic prostate cancer mimicking polymyalgia rheumatica. *Case Reports in Emergency Med.* 2011;2011:695320.
37. Kermani TA, Schafer VS, Crowson CS i sur. Malignancy risk in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res.* 2010; 62:149-54.
38. Muller S, Hider SL, Belcher J i sur. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:1769-73.
39. Askling J, Klareskog L, Hjalgrim H i sur. Do steroids increase lymphoma risk? A case-control study of lymphoma risk in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1765-8.
40. Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S i sur. Risk of malignancy in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:366-70.
41. Kampitak T. Polymyalgia rheumatica as the first presentation of metastatic lymphoma. *Inter Med* 2010; 49:1641-3.

# SISTEMSKA SKLEROZA I MALIGNE BOLESTI

## SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANT DISEASES

Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna

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

Adresa za dopisivanje:

**Doc. dr. sc. Dijana Perković, dr. med.**

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 2100 Split

E mail: dijana.perkovic@hotmail.com

Mob: 098/773-507

Zaprmljeno: 13. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

### Sažetak

Bolesnici sa sistemskom sklerozom (SSc) imaju povećan rizik od malignoma u odnosu na opću populaciju. Najčešće je riječ o karcinomu pluća, hematološkim bolestima, malignomima probavnog sustava, dojke i nemelanomskim karcinomima kože. Trajanje bolesti, starija životna dob u trenutku postavljanja dijagnoze SSc-a, pušenje i konzumiranje alkohola znatno povećavaju rizik od razvoja malignih bolesti. SSc, *skleroderma like sindrom* i Raynaudov

sindrom također se javljaju u sklopu paraneoplastičkog sindroma. Povezanost SSc-a i malignoma objašnjava se jedinstvenom genetskom osjetljivošću za razvoj malignoma i autoimunim bolesti te izloženošću zajedničkim rizičnim okolišnim čimbenicima ili autoprotiljelima.

**Ključne riječi:** sistemska sklerozna, malignomi, „skleroderma-like“ sindrom

### Abstract

Patients with systemic sclerosis (SSc) are at increased risk of malignancies in comparison with the general population. The most common is lung cancer, followed by hematologic diseases, malignant tumors of the gastrointestinal tract, breast, and non-melanoma skin cancers. Duration of the disease, older age at the moment of diagnosis, smoking, and alcohol consumption significantly increase the risk of malignancy. SSc, scleroderma-like syndrome, and Raynaud

phenomenon can develop within paraneoplastic syndrome. The association of SSc and malignancies could be explained by a unique genetic susceptibility for the development of malignancies or autoimmune diseases, or the exposure to certain environmental factors or autoantibodies.

**Keywords:** systemic sclerosis, malignoma, scleroderma-like syndrome

### Uvod

Sistemska sklerozna (SSc) bolest je vezivnog tkiva obilježena prekomjernim stvaranjem kolagena. Ove promjene uzrokuju fibrozu kože i unutrašnjih organa dovodeći do oštećenja ciljnih organa i smrti. Etiologija bolesti nije poznata. No poznato je da veću ulogu u nastanku bolesti ima kompleksna interreakcija okolišnih i genetskih čimbenika. Imunološki sustav ima znatnu ulogu u patogenezi SSc-a (1,2). Povezanost autoimunih bolesti i malignoma se posljednjih godina intenzivno istražuje (3). Neosporno je da dio imunosnog sustava potiče antikarcinogeni odgovor dok dio potiče karcinogenezu. Medijatori imunosnog procesa poput citokina, kemokina i slobodnih radikala mogu uzrokovati oštećenje tkiva te povećati rizik od karcinogeneze. Drugi čimbenici koji utječu na aktivnost imunosnog sustava, kao što su genetske mutacije, okoliš i imunodulatorni lijekovi koji uključuju u lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMARD), također potiču karcinogenezu (4-7). Brojne autoimune i upalne bolesti udružene su s

povećanim rizikom od fokalnih i organ-specifičnih malignoma, posebice organa koji su zahvaćeni upalnim procesom (8).

Većina je epidemioloških studija utvrdila povećan rizik od malignoma u bolesnika sa SSc-om u usporedbi s općom populacijom. Prevalencija se kreće od 3 do 11 %. Najčešće je riječ o karcinomu pluća, hematološkim malignomima, malignomima jednjaka, orofarinks, jetara i nemelanomskim karcinomima kože (7, 9-14). Malignomi se prosječno javljaju trinaest godina nakon dijagnoze SSc-a. Trajanje bolesti i starija životna dob u trenutku postavljanja dijagnoze SSc-a znatno povećavaju rizik od nastanka malignih bolesti (10). Prema rezultatima populacijske studije danskih autora pušenje, konzumiranje alkohola (SIR 1.6 eng. *standardized incidence ratio*) i muški spol (SIR 2.2) dodatno povećavaju rizik malignog zbivanja u bolesnika sa SSc-om (7). Metaanaliza Onishija i suradnika također je pokazala veći rizik od malignoma u muškaraca sa SSc-om

Perković D. i sur. Sistemska sklerozra i maligne bolesti

u odnosu na žene dok nije nađena razlika rizika između difuznog SSc-a i lokaliziranog SSc-a. Ova je studija pokazala povećani rizik od karcinoma pluća (SIR 3,18), jetara (SIR 4,36), mokraćnog mjehura (SIR 2,00), hematoloških bolesti (SIR 2,57), kao i ne-Hodgkinova limfoma (SIR 2,26) i leukemije (SIR 2,75). Nije nađen povećani rizik od malignih bolesti dojki, prostate, cerviksa i korpusa uterusa te nemelanomskoga malignoma kože. No rizik od pojavnosti pojedinih malignoma razlikuje se ovisno o spolu tako da je u muškaraca povećan rizik od nemelanomskog malignoma kože, a u žena je povećan rizik od malignoma mokraćnog mjehura (15). Poput prethodne studije Bonifazi i suradnici također nisu potvrdili povećani rizik od karcinoma dojke u bolesnika sa SSc-om za razliku od Colacija i suradnika koji su našli povećanu učestalost ovog karcinoma u bolesnika sa SSc-om (16,17).

Brojne teorije pokušavaju objasniti povezanost SSc-a i malignoma, no podaci su kompleksni. Kronični upalni i reparacijski procesi u SSc-u, kao i citotoksična imunosupresivna terapija mogu potaknuti malignu transformaciju stanicu. Kronična upala i fibrotični proces oštećuju tkiva, stanice i deoksiribonukleinsku kiselinsku (DNA) dovodeći do promjena imunosnog odgovora i maligne transformacije. Ovi bi procesi mogli imati važnu ulogu u nastanku karcinoma pluća i jednjaka u bolesnika s plućnom fibrozom i dugotrajnom refluksnom bolešću jednjaka. Oštećenje imunosne kontrole, klirensa karcinogena, zatim povećana osjetljivost za malignu transformaciju u sklopu proliferacije epitela uz stvaranje reaktivnoga kisika u upali mogu biti podloga karcinogeneze. Kod karcinoma dojke u SSc-u uočeno je da poremećaj molekularnog signalnog puta koji uključuju transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad inducira fibrozu i razvoj tumora. Drži se da se povećani rizik od razvoja maligne bolesti javlja u sklopu jedinstvene genske osjetljivosti za razvoj malignoma i autoimune bolesti ili radi izloženosti zajedničkim rizičnim čimbenicima okoliša, odnosno autoprotutijelima (18). Oštećenje genoma (deleacija središnjih fragmenata, fragilnost i lom kromosoma) koje se nalazi u bolesnika sa SSc-om potiče karcinogenezu (19). Nedavno je pokazano da DNA metilacija i histonska modifikacija pridonose ekscesivnoj sintezi proteina ekstracelularnog matriksa u SSc-u, što pridonosi razvoju autoimunih bolesti i karcinoma (20). Zamijećeno je da pojedini kemo-terapeutici mogu potaknuti razvoj SSc-a, skleroderma like sindroma ili Raynaudova sindroma (21-25). Poznato je i da radiološka terapija može potaknuti zadebljanje kože koje obilježuje SSc, zatim ograničenu sklerodermu ili skleroderma like sindrom u bolesnika bez prethodnih autoimunih poremećaja (26). Povezanost određenih autoprotutijela i malignih bolesti je opisana u autoimunim bolestima, posebice u miozitisu (27, 28). Ova povezanost je u SSc-u manje jasna. Nekoliko manjih studija je pokazalo da je prisutnost anticentromernih (ACA) i protutijela na topoizomerazu I (anti-Scl 70) povezana s malignomima u SSc-u, uglavnom ako se bolest ispolji u starijoj dobi. Topoizomeraza I je uključena u obnovu DNA te prisutstvo anti-Scl 70 može remetiti obnovu oštećenoga genoma, dok ACA sudjeluju u oštećenju kromosoma što povećava rizik od maligne transformacije (29). No Higuchi i suradnici nisu potvrdili povezanost anti-Scl 70 protutijela s malignim zbivanjima, kao ni antinuklearnih protutijela (ANA), sedimentacije, laktat dehidrogenaze (LDH) i serumskih gamaglobulina (30). Jednako tako Shah i suradnici su pokazali da su anti-RNA

polimeraza III (anti-RNAP) protutijela udružena s malignomima u ranoj fazi SSc-a neovisno o dobi. Dokazali su povećanu ekspresiju nukleolarnog RNAP-a u tumorskom tkivu bolesnika sa SSc-a. Drži se da postojanje anti-RNAP protutijela može potaknuti antitumorski odgovor koji u određenom okruženju križnom reakcijom s ciljnim tkivom dovodi do oštećenja tkiva, što je važno za razvoj neoplastičkog zbivanja (31, 32). Slične rezultate su pokazali i Airò i suradnici, no riječ je o studijama s malim brojem bolesnika (33). Naime, RNAP je ključan za sintezu staničnih proteina te je stoga temeljna odrednica normalnoga staničnog rasta (34). U karcinomskom tkivu bolesnika sa SSc-om i pozitivnim anti-RNAP-om nađena je mutacija gena polimeraza III polipeptida A (POLR3A) koji kodira polimerazu III polipetid (35). Moinzadeh i suradnici su pokazali da bolesnici sa SSc-om i malignom bolešću učestalije imaju pozitivna anti-RNAP protutijela u odnosu na ACA ili Scl-70 protutijela. Ova je studija potvrdila da je postojanje anti-RNAP protutijela udružena s barem dvostrukim povećanjem HR (eng. hazard ratio) rizika od karcinoma prije pojave SSc-a ili nakon nje. Rizik se višestruko povećava u prvih 36 mjeseci od ispoljavanja bolesti. Povezanost je posebice izražena u bolesnika sa SSc-om i karcinomom dojke (36). Osim toga pojavnost karcinoma dojke u SSc-u može biti posredovana poremećajem spolnih hormona jer su u bolesnika sa SSc-om nađene povišene razine prolaktina i snižene razine dehidroepiandrosterona (37,38).

U bolesnika s malignim bolestima česti su autoimuni poremećaji kao dio paraneoplastičkog zbivanja. Autoimuna bolest se može manifestirati nakon pojave tumora ili metastaza, istodobno s pojavom tumora ili može biti prvi znak tumora te mu prethoditi više godina (39). SSc se rijede javlja u sklopu paraneoplastičkog zbivanja u odnosu na ostale autoimune bolesti. Povezuje se s karcinomom dojke, pluća, ovarija, usne šupljine, farinksom i ne-Hodgkinova limfoma (11, 13, 14, 40). Razvoj SSc-a u sklopu paraneoplastičkog zbivanja dijelom je posljedica oslobođanja aktivnih medijatora iz karcinomskih stanica kao što je TGF  $\beta$  koji indukcijom fibroneogeneze dovodi do sklerodermijskih kožnih promjena. Osim TGF  $\beta$ , tumorske stanice mogu lučiti i druge citokine, peptide, hormone, autokrine i parakrine medijatore koji pridonose nastanku paraneoplastičkog sindroma (41,42). Tumorske stanice ne podliježu apoptozu te su izvor brojnih autoantigena, induciraju poremećaje imunosnog sustava, čime se stimulira stvaranje autoprotutijela ili citotoksičnih limfocita što dovodi do oštećenja endotelnih stanica i mezenhimnog tkiva (43). U odnosu na kontrolnu skupinu bolesnici sa SSc-om učestalije imaju povišene razine CA 19-9, CA 125 i CA 15-3 antigena. Neki tumorski antigeni mogu biti povezani s određenim kliničkim očitovanjima SSc-a. CEA, CA 19-9 i CA 15-3 koreliraju s bubrežnim manifestacijama, a CA 15-3 sa zahvaćenošću zglobova, ANA protutijelima i CRP-om (42). Pojedini autori smatraju da su malignomi i autoimuna zbijavanja posljedica istoga egzogenog poticaja poput virusne infekcije ili primjene određenih lijekova (44). Neke supstance kao što su organska otapala istodobon su rizični čimbenici razvoja malignoma, kao i SSc (45).

Pseudoskleroderma ili *skleroderma like sindromi* javljaju se u sklopu brojnih malignih zbivanja kao što je karcinom pluća, želuca, dojke i nazofarinksa. Drži se da ove promjene jenjavaju uspešnim liječenjem maligne bolesti (46). Odsustvo zahvaćanja unutrašnjih organa uz negativna

specifična autoprotutijela isključuju primaran SSc, iako su u dijelu bolesnika s paraneoplastičkim zbivanjima prisutna pozitivna anti-Scl 70 protutijela. Pretpostavlja se da *skleroderma like sindrom* nastaje kao rezultat poremećaja ravnoteže citokina s povišenim razinama proinflamatornih citokina (interleukin-1, interleukin-6, tumor nekrosis faktor  $\alpha$ ) (47, 48).

Pojavu asimetričnoga Raynaudova sindroma u bolesnika iznad pedeset godina s ulceracijama i nekrozama treba razmatrati kao paraneoplastičko zbivanje. Najčešće je riječ o neoplazmama pluća, gastrointestinalnog sustava, ovarijske, bubrega i limfoproliferativnim bolestima. Raynaudov sindrom obično prethodi malignoj bolesti te uglavnom ne reagira na standardnu terapiju. Etiologija nije jasna, može biti posljedica paraproteinemije, krioglobulinemije, hiperkoagulabilnosti, vaskulitisa ili vazospazma posredovanog imunosnim kompleksima (3, 22, 39, 49).

Lijekovi koji se koriste u liječenju malignih bolesti mogu izazvati *skleroderma like sindrom* vjerojatno zbog pojačanog nakupljanja lijeka ili metabolita u potkožnom tkivu. Najčešće se može vidjeti tijekom primjene docetaxela, pacitaxela, bleomycina, carboplatine, gemcitabina i uracyl-tegafura. U nekim slučajevima nakon prekida lijeka kožne promjene regrediraju (21, 23, 45, 48, 50).

### Zaključak

Učestalost malignih bolesti u SSc je povećana. Najčešći je karcinom pluća, iako se i ostali malignomi (orofarinkska, hematološki, jetara, bubrega) češće javljaju. Rizik se

povećava s dobi bolesnika, dijagnozom bolesti u kasnoj životnoj dobi, pušenjem i konzumiranjem alkohola. Etiologija ovih poremećaja nije potpuno jasna. Važna uloga u nastanku maligne bolesti u SSc-u se pridaje okolišnim čimbenicima, lijekovima, oštećenju genoma, povećanoj osjetljivosti na malignu transformaciju, poremećaju imunosnog nadzora i klirensa karcinogena. Uloga protutijela nije u cijelosti jasna, ali je nedvojbeno povezanost s anti-RNAP protutijelima. U vezi s karcinomom dojke rezultati studija su oprečni. Imunosni poremećaji pokrenuti malignim zbivanjima, primjena citotksičnih lijekova, kao i radioterapija mogu rezultirati *skleroderma like sindromom* ili Raynaudovim sindromom. Promjene se javljaju najčešće kod karcinoma pluća, malignih bolesti gastrointestinalnog sustava, limfoproliferativnih bolesti, ali i drugih malignih zbivanja. Uspješnim liječenjem maligne bolesti očekuje se povlačenje promjena, iako je Raynaudov sindrom rezistentan na uobičajenu terapiju. Odsustvo zahvaćenosti unutrašnjih organa i negativna specifična autoprotutijela isključuju primaran SSc. Pretpostavlja se da je *skleroderma like sindrom* posljedica poremećaja ravnoteže citokina s posljedično povišenim razinama proinflamatornih citokina (interleukin-1, interleukin-6, tumor nekrosis faktor  $\alpha$ ).

Bolesnike s dugotrajnim SSc-om i atipičnim tijekom bolesti, pozitivnom obiteljskom ili osobnom anamnezom maligne bolesti te povišenim tumorskim markerima nužno je intenzivno pratiti radi otkrivanja pridružene maligne bolesti.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

### Literatura

- White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996; 22(4):695-708.
- Prescott RJ FA, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol.* 1992;66:255-63.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(2):129-34.
- Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE i sur. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol Online J.* 2011;17:10.
- Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21:80-5.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883-99.
- Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sorensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2010;163:800-6.
- Franks AL, Slansky JE. Multiple Associations Between a Broad Spectrum of Autoimmune Diseases, Chronic Inflammatory Diseases and Cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1119-36.
- Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1993;36:46-54.
- Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:697-700.
- Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:728-31.
- Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer.* 1995;76:910-4.
- Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1113-6.
- Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M i sur. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1985;12:1136-9.
- Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Arth Rheum.* 2013;65(7):1913-21.
- Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G i sur. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2013;16:143-54.
- Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C i sur. Breast cancer in systemic sclerosis: results of a cross-linkage of an Italian Rheumatologic Center and a population-based Cancer Registry and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):132-7.
- Qian N, Ueno T. Is dysfunction of caveolin-1 a link between systemic sclerosis and breast cancer, opening a window on both etiologies? *Arch Med Res.* 2010;16:297-301.
- Roberts-Thomson PJ, Male DA, Walker JG i sur. Genomic instability in scleroderma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2004;22:153-8.
- Lei W, Luo Y, Lei W i sur. Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2009;16:369-74.

21. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB i sur. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol.* 1980;7:651-9.
22. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M i sur. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer.* 1995;31A:2229-38.
23. Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhou JJ. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(2 Suppl):S73-S76.
24. Clowse ME, Wigley FM. Digital necrosis related to carboplatin and gemcitabine therapy in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2003;30:1341-1343.
25. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J.* 2008;101:59-62.
26. Varga J, Haustein UF, Creech RH i sur. Exaggerated radiation-induced fibrosis in patients with systemic sclerosis. *JAMA.* 1991;265:3292-5.
27. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y i sur. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis.* 2012;16:710-3.
28. Trallero-Araguás E, Labrador-Horillo M, Selva-O'Callaghan A i sur. Cancer-associated myositis and anti-p155 antibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore).* 2010;16:47-52.
29. Derk CT. Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: a casecontrol study. *J Rheumatol.* 2003; 30:1994-6.
30. Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(2):123-6.
31. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2015;67(4):1053-61.
32. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum.* 2010;16:2787-95.
33. Airò P, Ceribelli A, Cavazzana I, Taraborelli M, Zingarelli S, Franceschini F. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol.* 2011;16:1329-34.
34. Chen W, Böcker W, Brosius J, Tiedge H. Expression of neural BC200 RNA in human tumours. *J Pathol.* 1997;16:345-51.
35. Joseph CG, Darrah E, Shah AA i sur. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343(6167):152-7.
36. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1): R53.
37. Mirone L, Barini A. Androgen and prolactin (Prl) levels in systemic sclerosis (SSc): relationship to disease severity. *Ann NY Acad Sci.* 2006;16:257-62.
38. López-Marure R, Contreras PG, Dillon JS. Effects of dehydroepiandrosterone on proliferation, migration, and death of breast cancer cells. *Eur J Pharmacol.* 2011;16:268-74. 39. András C, Csiklai Z, Pónyi A, Illés A, Dankó K. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int.* 2006;26:376-82.
40. Lu TY, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: a clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int.* 2008;28(9):895-9.
41. Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. *Semin Oncol.* 1997;24:269-76.
42. Szekanecz E, Andras E, Sandor Z i sur. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006;6:42-7.
43. Nathanson L, Hall TC. Introduction:paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol.* 1997;24:265-8.
44. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev.* 2008;7:352-8.
45. D'Cruz D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. *Toxicol Lett.* 2000;112-113:421-32.
46. Kikuchi K, Hoashi T, Yazawa N, Tamaki K. Pseudoscleroderma associated with cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(3):381-3.
47. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. *Gerontology.* 2011;57(1):3-10.
48. Ciolkiewicz M, Domysławska I, Ciolkiewicz A, Klimiuk PA, Kuryliszyn-Moskal A. Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(3):119-26.
49. DeCross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med.* 1992;92:570-2.
50. Kono T, Ishii M, Negoro N i sur. Scleroderma-like reaction induced by uracil-tegafur (UFT), a second-generation anticancer agent. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:519-20.

# DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK MUSKULOSKELETNOG SUSTAVA – VAŽNOST STANDARDIZACIJE NALAZA

## DIAGNOSTIC ULTRASOUND OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM – THE IMPORTANCE OF STANDARDIZATION OF ULTRASOUND FINDINGS

Porin Perić<sup>1</sup>, Marijana Pervan<sup>2</sup>, Doroteja Perić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb.

<sup>2</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb.

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Porin Perić, dr. med.,

Petrova 47

10000 Zagreb.

E-mail: porin.peric@gmail.com

Zaprmljeno: 13. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

### Sažetak

Napredak u tehnologiji i sve šira zastupljenost ultrazvučnih aparata upućuju na sve veći trend među liječnicima različitih struka radi uključenja dijagnostičkog ultrazvuka (UZV) u rutinsku kliničku praksu. Posljednjih se godina reumatolozi koriste UZV-om za kvantitativnu i kvalitativnu procjenu različite muskuloskeletalne patologije. UZV se sve više koristi kao produžetak kliničkog pregleda te se danas o UZV-u govori kao o „produljenom prstu reumatologa“. Primjena UZV-a u reumatologiji daleko prelazi granice otkrivanja upale u zglobovima. Dobro uvježbane osobe i pravilno poznavanje anatomije omogućuju primjenom UZV-a točniju kliničku dijagnozu i smanjuju nejasnoće pri izboru terapije. Nadalje, važno je za reumatologe da se pravilno i sve više koriste UZV-om te rade na kontinuiranom treningu sa svrhom poboljšanja brige za

bolesnike. Osim u dijagnostici različitih stanja u reumatologiji, primarno upalnih reumatskih bolesti, UZV igra važnu ulogu u praćenju bolesnika, procjeni strukturnih oštećenja i donošenju terapijskih odluka. Od 2004. međunarodna skupina ultrazvučnih stručnjaka poznata kao OMERACT skupina za ultrazvuk radi na određivanju različitih metričkih obilježja ultrazvuka u reumatoidnom artritisu (RA) i drugim artritisima u skladu s OMERACT preporukama. Dio te grupe poznat pod nazivom TUI inicijativa (engl. *Targeted ultrasound initiative*) kontinuirano radi na standardizaciji ultrazvuka u različitim reumatiskim bolestima.

**Ključne riječi:** muskuloskeletalni ultrazvuk, reumatoidni artritis, TUI inicijativa, OMERACT skupina

### Abstract

Advances in technology and the wide availability of ultrasound (US) machines are the main indicators of an increasing trend among physicians in various specialties to integrate US into their routine clinical practice. Recently, rheumatologists have started using US for quantitative and qualitative real-time assessment of musculoskeletal pathology. US is increasingly used as an extension of the physical examination and it is considered as the rheumatologist's "extended touch". Its application in rheumatology goes beyond the detection of inflammation in the joints. Ultrasound skills combined with proper anatomical knowledge make the clinical diagnosis more precise and reduce uncertainty in the choice of therapy. Therefore, it is essential for rheumatologists to acquire ultrasonography

skills in order to improve their patient care. Apart from diagnostic purposes, US plays a major role in disease monitoring, assessment of structural damage, and making therapeutic decisions. Since 2004, an international consensus group of ultrasound experts, the OMERACT Ultrasound Task Force, has worked to address a variety of metric qualities of ultrasound in RA and other arthritides, according to criteria specified by the OMERACT filter. A part of this group known as the Targeted Ultrasound Initiative (TUI) is now continuously working on the standardization of ultrasound in different rheumatic conditions.

**Keywords:** musculoskeletal ultrasound, rheumatoid arthritis, TUI initiative, OMERACT group

### UVOD

Primjena dijagnostičkog ultrazvuka (UZV) muskuloskeletalnog sustava, posebice Power Doppler tehnike (PD), posljednjih petnaestak godina znatno je unaprijedila i omogućila bolju i točniju dijagnostiku sinovitisa zahvaljujući visokoj senzitivnosti navedene tehnike i upotrebotem tehnički sve boljih aparata. Procjena upalne aktivnosti ključna je u dijagnostici i praćenju bolesnika s upalnim reumatiskim bolestima, posebice u ranim fazama reumatoidnog

artritisa i psorijatičnog artritisa, te u diferencijalnoj dijagnostici nedefiniranih artritisa. Znatno su poboljšana tehnička obilježja ultrazvučnih aparata s primjenom visokofrekventnih i visokorezolutnih sondi. Točno su definirane strukture koje mogu biti prikazane kroz tzv. „ultrazvučni prozor“, utvrđena je i definirana najčešća patologija za svaku pojedinu promatranu regiju, te provedena kvantifikacija i sve bolja standardizacija UZV procedure. Razvijen je

poseban sustav bodovanja UZV promjena, posebice kod sinovitisa, izljeva, erozija, u novije vrijeme i promjena u području tetiva i enteza u seronegativnim spondiloartritisima. Pa ipak, unatoč velikom broju prijedloga nijedna od navedenih tehnika analiziranja sinovitisa nije općenito prihvaćena za rutinsku uporabu (1-3).

Dobro poznate prednosti UZV pretrage su: mogućnost izvođenja pretrage u stvarnom vremenu, što je osobito važno i u izvanbolničkim, ne samo bolničkim uvjetima. UZV je neionizirajuća i neinvazivna pretraga, ugodna i za bolesnika i za liječnika, izvodiva u relativno kratkom vremenu. Osim za rutinski orientacijski pregled („screening“) sve se više koristi kao kvalitetna, točna i pouzdana metoda za procjenu različitih muskuloskeletnih struktura. Jeftina je u usporedbi s magnetskom rezonancijom (MR) ili kompjutoriziranom tomografijom (CT) i nije ovisna o postojanju različitih metala u tijelu kao što je to slučaj u CT pretragama i nekim MR pretragama. UZV omogućuje neposredni kontakt između liječnika i bolesnika i izravnu vizualnu edukaciju bolesnika o vlastitoj bolesti (4).

Nedostaci pretrage su: relativno visoka cijena ultrazvučnih aparata (još manje nego CT i MR aparat), ali cijene boljih UZV aparata kreću se u desetinama tisuća eura, pa i više. Trening liječnika je visokospecificiran, dugotrajan i komplikiran, te traži također uz utrošak vremena i određena finansijska sredstva koja katkad nisu mala. Međutim, glavni nedostatak pretrage je nepostojanje dovoljnog vremena za njezino kvalitetno provođenje. Ultrazvučno nije moguće analizirati koštane strukture, osim grube orientacije površine, teže se prikazuju dublje smješteni zglobovi poput zglobova kuka. Kao što sam već spomenuo, postoje brojni i različiti načini interpretacije i standardizacije UZV nalaza od različitih izvođača UZV pretrage, te nedovoljno jasni kriteriji za procjenu i dobivanje certifikata za izvođenje UZV pretrage. Posljednjih godina unutar Europske unije, u Kanadi i Japunu, inicijativa pod nazivom TUI (engl. Targeted Ultrasound Initiative) te edukacija u Evropi unutar EULAR-a nastoji sistematizirati i standardizirati način edukacije liječnika koji se žele baviti UZV dijagnostikom s točno programiranim načinom edukacije, polaganjem određenih praktičnih i usmenih ispita te dobivanjem certifikata za bavljenje UZV dijagnostikom (<http://targetedultrasound.net/>) (3, 5-7).

Nekoliko studija potvrdilo je mogućnosti UZV kao sredstva praćenja odgovora bolesnika na različite terapijske modalitete, posebice na primjenu biološke terapije, ali i različitih konvencionalnih bolesti modificirajućih lijekova (8-10). Različiti autori su analizirali različite zglobove i sinovijalne strukture (1-2, 11). Do danas nema jasnih preporuka koji zglobovi trebaju biti praćeni u evaluaciji aktivnosti bolesti i odgovora na biološku terapiju. Pravilan izbor zglobova koji trebaju biti UZV pregledani ključan je u dijagnostici upalne reumatske bolesti i praćenju bolesnika. Potrebno je izabrati one zglobove koji će biti prilično senzitivni kako bi mogli predstavljati ukupan zglobni status bolesnika. Jednako tako analiza samo bolnih i otečenih zglobova može nas odvesti na krivi put zbog subjektivnosti pri pregledu i postojanju supkliničke upale. Spomenuti TUI predlaže da to bude 46 zglobova, što je realno teško primjenjivo u kliničkoj praksi. Takav pristup i neki drugi slični pristupi koji uključuju veći broj zglobova traže puno vremena za analizu, što nije moguće lako realizirati u svakodnevnom radu. Isto tako postoji nekoliko predloženih „kraćih“ načina pregleda zglobova s pomoću dijagnostičkog ultrazvuka s uglavnom dobrom korelacijom kliničke

Slika 1. TUI (Targeted Ultrasound Initiative) UZV obrazac za evaluaciju zglobova u RA (46 zglobova) (preuzeto s: <http://targetedultrasound.net/>)

Figure 1. TUI (Targeted Ultrasound Initiative) US evaluation form in RA (46 joints) (from: <http://targetedultrasound.net/>)

aktivnosti i navedenih indeksa. Godine 2008. Naredo i suradnici pokazali su dobru korelaciju, vrijednost, pouzdanost i senzitivnost 12-zglobnog pregleda u usporedbi s 44-zglobnim pregledom u bolesnika s RA koji su liječeni biološkom terapijom (11). Međutim, i za takav 12-zglobni pregled potrebno je prosječno 22 minute, što se čini ipak predugim za „orientaciju“ o aktivnosti bolesti. Godine 2011. Perricone i suradnici usporedili su vrijednost 6-zglobnog pregleda s navedenim 12-zglobnim pregledom i utvrdili dobru korelaciju između navedenih indeksa uz dobru senzitivnost 6-zglobnog indeksa (12).

Prethodno su Marina Backhaus i suradnici predložili pojednostavljeni 7-zglobni UZV protokol (tzv. njemački protokol) koji je dobro prihvaćen u velikom broju europskih zemalja (1). Oni su dodali u evaluaciju i zglobove stopala, a kako bi se smanjio ukupan broj zglobova koji se pregledavaju, ovaj protokol uključuje pregled zglobova šaka i stopala samo na dominantno zahvaćenoj šaci i stopalu (RC zglob, 2. i 3. MCP i PIP zglob dominantne šake) te 2. i 5. MTP zglob dominantnog stopala – ukupno sedam zglobova. MTP zglobovi se pregledavaju s dorzalne strane za procjenu sinovitisa, a s dorzalne i plantarne strane za procjenu erozija uz nadopunu da se 5. MTP zglob za procjenu erozija gleda dodatno s lateralne strane. Sinovitis na sivoj skali svih navedenih zglobova procjenjuje se polukvantitativno (0 = odsutan, 1 = blagi, malena količina anehogenog/hipoehogenog materijala ispod zglobne kapsule; 2 = umjereni, zglobna kasula je elevirana

paralelno s razinom zglobnog prostora; 3 = teški, jaka distenzija zglobne kapsule). Tenosinovitis/peritendinitis i erozije procjenjuju se kao prisutne ili odsutne (bodovanje 1 ili 0). Svi navedeni zglobovi dodatno se procjenjuju s pomoću Power Dopplera.

Muskuloskeletni UZV primarno se koristi u reumatologiji radi otkrivanja i procjene upalne aktivnosti u zglobovima i zglobnog oštećenja u reumatoidnom artritisu (RA). Ultrazvukom je moguće procijeniti dva osnovna nalaza koja nalazimo u sklopu sinovitisa: sinovijalnu hipertrofiju (SH) i sinovijalni izljev (SI) (5,13). SI se prikazuje u obliku anehogenog područja unutar zglobne kapsule, dok se SH prikazuje ultrazvučno kao hipoehogeni materijal unutar zglobne kapsule koji zahvaća i zglobnu kapsulu.

UZV se u više studija na različitim zglobnim razinama pokazao superiornijim u odnosu na klinički pregled u otkrivanju i procjeni ova dva ključna nalaza. SI i SH primarno se analiziraju primjenom sive skale UZV-a, dok se SH dodatno analizira primjenom Color Dopplera (CD) i Power Dopplera (PD). Prikazom intravaskularnog kretanja krvnih stanica CD i PD mogu otkriti kretanje u malim krvnim žilama unutar sinovijalne membrane ili u području enteza, dakle sposobne su otkriti i minimalne količine upale u navedenim strukturama (13).

U samom početku pokušaja kvantifikacije sinovitisa i izljeva na sivoj skali UZV-a koristio se jednostavni binarni model (prisutan/odsutan). Poslije su se pojavile polukvantitativne metode koje su rangirale i sinovijalnu hipertrofiju ili sinovijalni izljev, pa čak i njihove kombinacije. Kasnije studije koristile su i primjenu u cijelosti kvantitativnih metoda za evaluaciju sinovitisa s pomoću sive skale UZV-a, temeljeno na ukupnom volumenu ili dubini sinovijalnog tkiva (5,14-15).

Binarno stupnjevanje i polukvantitativne metode razvijene su također za stupnjevanje vaskularizacije unutar sinovijalne hipertrofije primjenom CD i PD. Postoje također kvantitativne metode koje uključuju određivanje broja Dopplerskih piksela, mjerjenja pulsatsilnosti i indeksa otpora te primjenom kontrastnih mikromjehurića (14-15). Jednako tako postoji nekoliko različitih činitelja koji mogu utjecati na senzitivnost otkrivanja sinovitisa s pomoću sive skale i PD tehnike. Razlike u dizajnu UZV aparata, rezoluciji, razlike u osnovnim parametrima aparata te primjena različitih sondi i preprograma („presets“) mogu imati znatne učinke na senzitivnost pretrage. Razlikovanje „normalnih“ od „patoloških“ nalaza u zglobovima dodatno je komplikirano spoznajom da neki normalni zglobovi poput koljena mogu sadržavati manje količine izljeva i sinovijalne hipertrofije (16,17).

Činitelji povezani s izvođačem pretrage uključuju dio uz interpretaciju i dobivanje primjerenih slika i prikaza. Radi poboljšanja dobivanja kvalitetnih slika i njihove interpretacije radna grupa EULAR-a utvrdila je potrebne akvizicijske protokole za pojedine zglobove. Nakon toga utvrđen je i preliminarni dogovor o UZV definicijama najčešćih patoloških stanja koja se viđaju u upalnim reumatskim bolestima, koja naravno uključuju i sinovitis i izljeve. Posao je odradila radna skupina pod nazivom OMERACT Ultrasound Task Force (OMERACT radna skupina za ultrazvuk) (17).

Navedena skupina razvila je i pouzdani sustav bodovanja za sinovitis u RA koji je primjenjiv za sve zglobove i za sve tipove UZV aparata i koji se sastoji od kombinacije sive skale i PD na polukvantitativnoj razini na skali od 0 do 3. Dobiveni rezultati potvrđuju da za navedeni sustav bodovanja

u kombinaciji s akvizicijskim protokolima za dobivanje UZV slika postoji dobra intra- i inter-ispitivačka pouzdanost. Budući zadatak OMERACT skupine bit će primjena navedenih sustava bodovanja za pojedini zglob na ukupni globalni sustav bodovanja za bolesnike s RA (2,17).

Međutim, danas još ne postoji dogovor o optimalnom broju zglobova koji bi se trebali analizirati kao ni dogovor o najprikladnijim komponentama i sustavima bodovanja na pojedinačnoj zglobnoj razini.

Poznato je da određeni broj bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su u kliničkoj remisiji pokazuju znatnu razinu upalne aktivnosti na dijagnostičkom ultrazvuku zglobova (18,19). To samo dodatno naglašava važnost primjene dijagnostičkog ultrazvuka u dijagnostici ranog artritisa i praćenju bolesnika tijekom bolesti i u remisiji.

U detekciji ranih upalnih promjena u različitim upalnim reumatskim bolestima magnetska rezonancija (MR) postupno gubi svoj primat kao pretraga koja je „zlatni standard“. Razlog tomu leži u činjenici da je MR teže i ograničeno dostupna pretraga u većini zemalja, pa tako i u Hrvatskoj. Primjena dijagnostičkog ultrazvuka (UZV) i Power Dopplera (PD) vrlo je korisna, točna i reproducibilna s nalazima rezultata MR. To se posebice odnosi na otkrivanje sinovitisa, erozija i intraartikularnog izljeva i burzitisa. Power Doppler pretraga može otkriti supklinički sinovitis u ranoj fazi reumatoidnog artritisa (RA) (6,9). Primjenom UZV i PD u vrlo kratkom vremenu i jednostavno znatno se može unaprijediti rana dijagnostika u RA i procijeniti stupanj upalnih promjena primarno u zglobovima šaka i stopala, ali i drugim zglobovima, što može biti pokazatelj i ukupne progresije bolesti (5-9).

Primjena dijagnostičkog UZV-a u reumatoidnim artritisu danas je raznolika (7,13,17): otkrivanje supkliničkog sinovitisa, otkrivanje koštanih erozija, nevidljivih na klasičnim radiogramima, detaljan pregled tetiva, tetivnih ovojnica i burzi, ultrazvučno vođene injekcije i aspiracije zglobova i mekih tkiva (20,21). UZV može znatno pomoći u ranoj dijagnostici ili diferencijalnoj dijagnostici RA od osteoartritisa šaka, psorijatičnog artritisa, kalcijeva pirofosfatnoga artritisa na šakama i stopalima te različitih tendinitisa i tenosinovitisa. Moguće je također procijeniti razinu strukturalnih oštećenja i „trajnost“ (engl. *persistence*) bolesti. Svakako jedan od najvažnijih dosegova UZV-a u ranoj dijagnostici jest otkrivanje supkliničke bolesti i ranije ispunjavanje kriterija za artritis (ACR/EULAR 2010) (17,19). Ultrazvuk postaje sve popularniji među reumatologozima. Poboljšanje kvalitete izvođenja dijagnostičkog ultrazvuka upotrebom standardnih tehnika i pozicija za pojedine zglobove preduvjet su za optimizaciju ultrazvučnih nalaza. Vrlo je malo podataka o učinku treninga na kvalitetu i točnost ultrazvučnih nalaza. Noviji danski rad iz 2012. apostrofira važnost UZV treninga i korištenja tutora u očitanju nejasnih nalaza na kvalitetu i točnost pojedinih UZV nalaza (22). Provodenje standardnih tehnika postavljeno je kao zahtjev i od OMERACT skupine (17).

Potencijalna buduća primjena UZV-a koja je već danas zapravo prisutna u nekim razvijenijim reumatološkim ordinacijama sastoji se od kratkoročnog i dugoročnog praćenja uspjeha terapije, posebice biološke, te rane detekcije upalnih promjena u spondiloartritisima (3, 23).

UZV tehnike kontinuirano se poboljšavaju tijekom posljednja dva desetljeća s otkrivanjem potpuno novih tehnika i postupno sve veće primjenjivosti u reumatologiji. Navest ću samo nekoliko najvažnijih:

Perić P i sur. Dijagnostički ultrazvuk muskuloskeletnog sustava – važnost standardizacije nalaza

1. Kontrastno poboljšani ultrazvuk (engl. *contrast-enhanced US*)

S pomoću kontrastnog sredstva može se dodatno povećati uporaba Doppler tehnika u reumatologiji. CD i PD su limitirani u otkrivanju protoka u malim krvnim žilama. Primjenom UZV kontrasta može se povećati senzitivnost CD pregleda poboljšanjem refleksije krvnih stanica (24). Primjena kontrastnog UZV-a postaje važna u procjeni aktivnosti bolesti. U usporedbi s artroskopijom kao zlatnim standardom kontrastni UZV se pokazao pouzdanim u otkrivanju sinovijalne prokrvljenosti (25). UZV kontrastni medij može pomoći u ranoj detekciji i praćenju aktivnosti bolesti u RA (26). Međutim, rutinska uporaba kontrastnih sredstava za muskuloskeletalni UZV i dalje nije etablirana poput primjerice MR.

2. Trodimenzionalni ultrazvuk (engl. *Three-dimensional US*)

Revolucionarni razvoj trodimenzionalnog ultrazvuka omo-

gućio je proučavanje zglobova do u detalje. Može pomoći kirurzima u razumijevanju anatomije prije samoga operativnog zahvata. Čini se da će ova nova tehnologija prebroditi dosadašnja ograničenja vezana za klasični UZV. Pretraga je izrazito ovisna o izvođaču i zahtijeva dugotrajnu edukaciju. Najviše obećavajuća indikacija za primjenu 3D UZV bit će promatranje sinovijalne prefuzije primjenom Power Dopplera (24).

3. Fuzijski prikaz (engl. *Fusion imaging*)

Fuzija, odnosno spajanje ultrazvučnih podataka s CT i MR podacima daljnji je logični korak u povećanju dijagnostičke točnosti. Spajanje slika kombinira i rabi prednosti dviju različitih tehnologija i umanjuje limitacije svake pojedine pretrage kako bi se proizvela optimalna slika i dobio rezultat. U studiji Klausera i kolega fuzija *real-time* UZV i prethodno dobivenih CT slika poboljšala je točnost pri aplikaciji sakroilijskoj lokalnih injekcija.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

- Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H i sur. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 1194–201.
- Targeted Ultrasound Initiative -TUI. "Promoting national action". Summit meeting II – 16th April 2012; Amsterdam.
- Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R i sur. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40: 407–12.
- Borg F, Agrawal S, Dasgupta B. The use of musculoskeletal ultrasound in patient education. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 419.
- Naredo E, Moller I, Moragues C i sur. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "teach the teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 14–9.
- Perić P. Patološke promjene ramenog zgloba u ranoj fazi reumatoidnog artritisa prikazane primjenom ultrazvuka, magnetske rezonance i Power dopplera [dissertation]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2011. 142 p.
- Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 1–58.
- Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S i sur. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology.* 2012; 51: 120–8.
- Brown AK, Conaghan PG, Karim Z i sur. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2958–67.
- Kane D, Greaney T, Bresnihan B i sur. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol.* 1999; 26: 1746–51.
- Naredo E, Rodríguez M, Campos C i sur. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 515–22.
- Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M i sur. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(5): 866–73.
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkludlarek M i sur. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005; 32: 2485–7.
- Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klaussen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2018–23.
- Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A i sur. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2434–41.
- Lillegraven S, Boyesen P, Hammer HB i sur. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: U2049–199.
- D'Agostino MA, Conaghan PG, Naredo E i sur. The OMERACT ultrasound task force — Advances and priorities. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1829–32.
- Meenagh G, Filippucci E, Kane D, Tagart A, Grassi W. Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. *Rheumatology.* 2007; 46: 3–5.
- Saleem B, Brown AK, Keen H i sur. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 792–8.
- Grassi W, Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 55–60.
- Del Cura JL. Ultrasound-guided therapeutic procedures in the musculoskeletal system. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2008; 37: 203–18.
- Ellegard K, Torp-Pedersen S, Christensen R i sur. Feasibility of a standardized ultrasound examination in patients with rheumatoid arthritis: a quality improvement among rheumatologists cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; 13: 35.
- McGonagle D, Benjamin M. Entheses, enthesitis and enthesopathy. *Topical Rev.* 2009; 38: 2209.
- Cimmino MA, Grassi W. What is new in ultrasound and magnetic resonance imaging for musculoskeletal disorders? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22: 1141–8.
- Fiocco U, Ferro F, Cozzi L i sur. Contrast medium in power Doppler ultrasound for assessment of synovial vascularity: comparison with arthroscopy. *J Rheumatol.* 2003; 30: 2170–76.
- De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtner GM, Mur E, Schirmer M, Klauser AS. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 2007; 64: 222–30.

**TEMA: OSTEOARTRITIS****PERCEPCIJA SIGURNOSTI PRILIKOM UOBIČAJENIH SVAKODNEVNIH KRETANJA KOD OSOBA S OSTEOARTRITISOM KOLJENA**

## USUAL ACTIVITIES BALANCE CONFIDENCE IN PEOPLE WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Lana Bobić Lucić<sup>1</sup>, Simeon Grazio<sup>2</sup>, Danijela Babojević<sup>1</sup>, Maja Jurić<sup>1</sup><sup>1</sup> Specijalna bolnica Lipik, Ulica Marije Terezije 13, 34551 Lipik<sup>2</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradarska 29, 10 000 Zagreb

**Uvod** Vlastita percepcija sigurnosti prilikom kretanja važan je indikator funkcionalne mobilnosti i samostalnosti kod starijih osoba, a samonametnuta restrikcija u obavljanju aktivnosti zbog nesigurnosti, zauzvrat, može ubrzati pogoršanje ravnoteže. Osobe s osteoartritisom koljena imaju oštećenje proprioceptora koljenskog zgloba što dalje dovodi do poremećaja ravnoteže.

**Ispitanici i metode** U ispitivanje je bilo uključeno 38 bolesnika (31 žena i 7 muškaraca; dob 68,13+/-7,44 god) s dijagnozom osteoartritisa koljena postavljenu prema kriterijima Američkog reumatološkog društva. Bolesnici su ispunili upitnike i testirani su, nakon čega su s obzirom na vrijednosti ABC upitnika bili raspoređeni u dvije grupe, grupu A gdje su vrijednosti bile 67% i veće, te grupu B s vrijednostima ispod 67%.

**Rezultati** U skupini A bilo je ukupno 13 (ABC 75,39+/-5,79), a u skupini B 23 bolesnika (ABC 48,15+/-11,75). Skupina B u prosjeku je bila starija, većeg BMI, te viših vrijednosti na VAS ljestvici za ocjenu боли, većeg utjecaja боли na aktivnosti svakodnevnog života, veću globalnu ocjenu болести bolesnika i liječnika (P)

**Zaključak** Osobe s OA koljena koje se osjećaju nesigurne prilikom svakodnevnih kretanja pokazuju veći stupanj боли i veći utjecaj боли na svakodnevni живот, lošije rezultate u testovima dinamičke ravnoteže kao i manji opseg kretnji u koljenom zglobu.

**Ključne riječi:** osteoartritis, koljeno, ravnoteža, sigurnost, pad

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**UČINKOVITOST FIZIKALNE TERAPIJE U OSTEOARTRITISU KOLJENA**

## PHYSICAL THERAPY TREATMENT EFFECTIVENESS FOR OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Nadica Lakašić Žerjavić<sup>1</sup>, Porin Perić<sup>1</sup>, Iva Žagar<sup>1</sup>, Nikolino Žura<sup>1</sup>, Narcisa Mandić Cafuta<sup>1</sup>, Josip Draženović<sup>1</sup>, Đurđica Babić Naglić<sup>1</sup><sup>1</sup>KBC Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

**Uvod** Cilj istraživanja bio je utvrditi učinkovitost fizikalne terapije u liječenju osteoartritisa (OA) koljena te utvrditi doprinos elektrostimulacije (ES) kvadricepsa povoljnom terapijskom učinku.

**Ispitanici i metode** U istraživanje je uključeno 15 ispitanika s OA koljena, ženskog spola, prosječne dobi 68,6 godina. Svi ispitanici (grupa 1 i grupa 2) su uključeni u 20 dnevni program proveden kroz 4 tjedna, a koji je uključivao kineziterapiju (dinamičke vježbe snaženja kvadricepsa s otporom, vježbe opsega pokreta, mobilizaciju patele) i transkutanu električnu neuralnu stimulaciju (TENS) kroz 10 minuta na koljeno. U 6 ispitanika (grupa 2) primijenjena je i ES kvadricepsa kroz 10 minuta.

**Rezultati** U obje grupe ispitanika došlo je do umanjenja bola u kretaju ( $\Delta$ VAS bol grupa 1 vs grupa 2; 2,44 vs 1,16) i mirovanju ( $\Delta$ VAS bol, grupa 1 vs grupa 2; 1,78 vs 0,66), povećanja pokretljivosti zgloba ( $\Delta^\circ$ , grupa 1 vs grupa 2;

17,87 vs 7,67) i povećanja snage kvadricepsa ( $\Delta$ MMT, grupa 1 vs grupa 2; 0,33 vs 0,5) te poboljšanja funkcionalnog indeksa ( $\Delta$  Lequesne indeks za koljeno, grupa 1 vs grupa 2; 2,44 vs 0,5). U usporedbi dviju grupa razlike nisu bile statistički značajne niti rezultati ukazuju na trend veće promjene mjerjenih pokazatelja u grupi 2. Jedino je snaga kvadricepsa pokazivala veću promjenu u grupi 2 u odnosu na grupu 1.

**Zaključak** Fizikalna terapija pomaže u umanjenju боли, povećanju pokretljivosti zgloba, snage kvadricepsa i poboljšanju funkcionalnog statusa u bolesnika s OA koljena. Čini se da primjena ES kvadricepsa ne doprinosi boljem terapijskom učinku, osim u izraženijem povećanju snage kvadricepsa, a što nije utjecalo na bolji funkcionalni ishod.

**Ključne riječi:** osteoartritis, koljeno, vježbe, transkutana električna neuralna stimulacija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**TEMA: REUMATSKE BOLESTI I MALIGNOMI**

## **POVEZANOST HIPERTROFIČNE OSTEOARTROPATIJE I MALIGNIH BOLESTI U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH NA KLINICI ZA REUMATOLOGIJU, FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU KBC SESTRE MILOSRDNICE U RAZDOBLJU 1998.-2015.**

CORRELATION BETWEEN HYPERTROPHIC OSTEOARTHROPATHY AND MALIGNANCIES IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY, PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION, UNIVERISTY HOSPITAL CENTER SESTRE MILOSRDNICE IN 1998-2015 PERIOD

Frane Grubišić<sup>1</sup>, Hana Skala Kavanagh<sup>1</sup>, Jelena Marunica-Karša<sup>1</sup>, Marina Nekić<sup>2</sup>, Simeon Grazio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Referentni centar za spondiloartritise, KBC Sestre Milosrdnice, Vinogradrska 29, 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, OB Zadar, Bože Perićića 5, 23000 Zadar

**Uvod** Hipertrofična osteoartropatija (HO) je bolest klinički karakterizirana pojavom batičastih prstiju na šakama i stopalima, a radiološki periostitisom dominantno na dugim cjevastim kostima. Primarna HO je nepoznatog uzroka, dok se sekundarna HO najčešće javlja u sklopu malignih oboljenja. Cilj rada bio je odrediti povezanost HO s malignom bolešcu i opisati kliničke karakteristike tih bolesnika.

**Ispitanici i metode** U ovoj retrospektivnoj analizi pretraživanjem baze podataka Odjela za odrasle Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC Sestre milosrdnice identificirano je 50 bolesnika s dijagnozom HO hospitaliziranih u razdoblju 01.01.1998-01.07.2015. Sekundarnu HO imalo je 12 bolesnika u svih povezani s malignom bolešcu. Prikupljeni su i analizirani sljedeći podaci: dob, spol, vremenski raspon od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze, te dominantne kliničke promjene.

**Rezultati** Bilo je 7 muškaraca i 5 žena; prosječne životne dobi

56,6±11,2 godina. Dužina trajanja simptoma do postavljanja dijagnoze iznosila je 4,9±4,1 mjeseci. Batičasti prsti na šakama uočeni su u 9 bolesnika, a na stopalima u 10 bolesnika. Vodeći klinički simptom kod svih bolesnika su bili migratorični bolovi, a konstitucijski simptomi (umor, subfebrilitet, gubitak na tjelesnoj težini) su bili prisutni u 7 bolesnika. U 9 bolesnika primarno sijelo tumora su bila pluća, a u preostalih 3 radiološki su verificirane metastatske promjene na plućima (primarna sijela tumora su bila dojka, odnosno vrat maternice, dok kod trećeg bolesnika primarni tumor nije pronađen).

**Zaključak** Pojava batičastih prstiju i konstitucijski simptomi u kohorti naših bolesnika klinički su razlozi da se diferencijalno dijagnostički promišlja o malignoj bolesti i provede odgovarajuća dijagnostička obrada i liječenje.

**Ključne riječi:** osteoartropatija, hipertrofična, bolest, zločudna

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## **TUMORI KOD BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

### RHEUMATOID ARTHRITIS AND NEOPLASMS

Ana Gudelj Gračanin<sup>1</sup>, Tea Baršić<sup>2</sup>, Melanie Ivana Čulo<sup>1</sup>, Josko Mitrović<sup>1</sup>, Silva Pukšić<sup>1</sup>, Lea Šalamon<sup>1</sup>, Anamarija Sutić<sup>1</sup>, Ivan Marković<sup>3</sup>, Majda Golob<sup>1</sup>, Jadranka Morović-Vergles<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup>Opća bolnica Dr. Ivo Pedišić, Ul. Josipa Jurja Strossmayera 59, 44000 Sisak

**Uvod** Dosadašnja istraživanja su pokazala da postoji blago povišeni rizik za razvoj limfoma, karcinoma kože i karcinoma pluća kod reumatoidnog artritisa u odnosu na opću populaciju. Cilj ovog istraživanja je odrediti pojavnost zločudnih i dobročudnih tumora kod bolesnika s reumatoidnim artritisom.

**Ispitanici i metode** U istraživanje je uključeno 388 bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su liječeni u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničke bolnice Dubrava u periodu od 2007. do 2014. godine.

**Rezultati** Prosječna dob bolesnika je bila 64,22 godine. Prosječno trajanje reumatoidnog artritisa je bilo 11,8 godine. Uključeno je 317 žena i 71 muškarac. U periodu praćenja od zločudne bolesti je obolio 15,7 % bolesnika. Od karcinoma dojke 2,5 %, karcinoma maternice 2,5%, karcinoma štitnjake 1,8%, jajnika 1,2%, melanoma 0,7%, karcinoma želuca, prostate, gušterića, debelog crijeva 0,5%, pluća i limfoma 0,2%bolesnika. Bazocelularni karcinom je dijagnosticiran

kod 0,7% bolesnika. Kod 66 bolesnika su dijagnosticirane dobročudne neoplazme; adenom štitnjake (8), prostate (7), dojke (5), nadbubrežne žlijezde i paratiroidne žlijezde (2). Struma štitne žlijezde je verificirana kod 9 % bolesnika.

**Zaključak** Nema značajnije razlike između kumulativne stope incidencije zločudnih bolesti kod bolesnika s reumatoidnim artritisom u usporedbi s općom populacijom (Cancer incidence in Croatia, 2011, Bilten br 36, Zagreb 2013.). Nije uočena veća pojavnost limfoma a, karcinoma kože ni karcinoma pluća kod bolesnika s reumatoidnim artritism. Karcinom dojke i karcinom maternice su najučestaliji što ne iznenadjuje budući je u istraživanje uključeno preko 80% žena odrasle dobi. Uočena je velika pojavnost guštvosti.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, dobročudni tumori, zločudni tumori

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## ANTI-TNF TERAPIJA I RIZIK MALIGNOMA I INFKECIJA U UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA - NAŠE PRELIMINARNO ISKUSTVO

### ANTI-TNF THERAPY – RISK OF CANCER AND INFECTIONS IN INFLAMMATORY RHEUMATIC CONDITIONS – OUR PRELIMINARY EXPERIENCE

Porin Perić<sup>1</sup>, Ana Poljičanin<sup>2</sup>, Maja Lodata<sup>3</sup>, Vanja Dekleva<sup>1</sup>, Helena Kolar Mitrović<sup>1</sup>, Mirjana Kujundžić Tiljak<sup>4</sup>, Đurđica Babić Naglić<sup>1</sup>, Nadica Laktašić Žerjavić<sup>1</sup>, Iva Žagar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb.

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Split, Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Šoltanska 1, Split.

<sup>3</sup> Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice, Trg slobode 1, Varaždinske Toplice.

<sup>4</sup> Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Zagreb

**Uvod** Cilj rada: utvrditi pojavnost malignoma i infekcija u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenim anti-TNF terapijom u Klinici za reumatske bolesti u Zagrebu.

**Ispitanici i metode** Analizirana su retrospektivno šezdeset i tri bolesnika s dijagnozom reumatoidnog artritisa, anklizantnog spondilitisa ili psorijatičnog artritisa koji su liječeni anti-TNF terapijom. Mjereni parametri uključili su: opće demografske podatke, upitnike o funkcionalnoj sposobnosti i aktivnosti bolesti, komorbiditetu, duljini trajanja osnovne bolesti i duljini uzimanja biološke terapije, te upalne parametre bolesti, B27 pozitivitet i seropozitivitet i CCP pozitivitet. Bolesnici su bili liječeni: etanerceptom, adalimumabom, infliximabom, golimumabom ili certolizumabom.

**Rezultati** Samo u jednog bolesnika tijekom terapije anti-TNF lijekom došlo je do razvoja malignoma. Radilo se o hepatocelularnom karcinomu. Infekcije su zabilježene u 14 (22%), ozbiljne infekcije u 4 bolesnika (6%), jedna s smrtnim ishodom (sepsa).

**Zaključak** Bolesnici s upalnim reumatskim bolestima danas se sve više liječe anti-TNF lijekovima. Poznat je povećani rizik od infekcija tijekom biološke terapije. Utjecaj anti-TNF terapije na pojavnost malignoma još uvijek je predmet kontroverzi. Čini se da je povećana mogućnost za razvoj nemelanomskih karcinoma kože i nekih solidnih tumora, ali zasada nedostaje dovoljno kvalitetnih studija za potvrdu takvih podataka. U našoj relativno velikoj seriji bolesnika utvrđena je pojavnost jednog malignoma (hepatocelularni karcinom). Infekcije su zabilježene u gotovo svakog četvrtog bolesnika, jedna sa smrtnim ishodom. Analiza većeg broja bolesnika liječenih anti-TNF lijekovima potrebna je za donošenje mišljenja o mogućoj povezanosti malignoma i TNF terapije.

**Ključne riječi:** anti-TNF terapija, malignomi, infekcije, biološka terapija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## MALIGNE BOLESTI KAO KOMORBIDITET REMATOIDNOG ARTRITISA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

### MALIGNANT DISEASES AS COMORBIDITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE CLINICAL HOSPITAL CENTER RIJEKA

Tatjana Zekić<sup>1</sup>, Srđan Novak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, Rijeka

**Uvod** Incidencija malignih bolesti u općoj populaciji je u porastu. Pacijenti sa sistemskim upalnim reumatskim bolestima, pogotovo reumatoidnim artritisom (RA) imaju povećan rizik za razvoj malignih bolesti, prema literaturi, za razvoj limfoma i karcinoma pluća. Cilj rada je procjeniti učestalost i vrstu malignoma u RA, te usporediti sa epidemiološkim podacima iz opće populacije. Najčešća sjela malignoma u muškaraca su pluća, kolorektum i prostata, a u žena dojke, pluća, kolon, maternica.

**Ispitanici i metode** Analizirali smo 302 pacijenta koja su liječena na našem Odjelu, karakteristike pacijenata, trajanje bolesti, vrijeme do pojave malignoma, primjenjenu terapiju, ishod liječenja.

**Rezultati** Od 302 pacijenta (16% M, 84% Ž), prosječne dobi  $62 \pm 12$  (20-90) godina, sa srednjom dužinom trajanja bolesti  $9,6 \pm 9$  (0,5-55) godina, maligne bolesti su se javile u 26 pacijenata (6M, 20 Ž). Prosječna dob pacijenata s malignitetom je bila  $70 \pm 9$  (49-81, 67.10-74.43 95% CI),

a trajanje RA  $11 \pm 10$  godina (0,5-30, 6.410-15.940 95% CI). Karcinoma je bilo više u odnosu na hematološke malignitete (21:5), od čega karcinom dojke 4, probavnog trakta 3, pluća 2, nemelanomski karcinomi kože 4, limfomi 3. Većina je liječena DMARD-ovima i malom dozom De-cortina, u 1 se slučaju za vrijeme biološke terapije nakon remisije limfoma pojавio karcinom tonzile. 3 pacijenta su imala karcinom u vrijeme otkrivanja RA ili tijekom prvih 6 mjeseci. Onkološkim liječenjem remisiju je postiglo 10 pacijenata, 11 je u procesu liječenja.

**Zaključak** Maligne bolesti se javljaju u starijoj životnoj dobi pacijenata s RA. Primarno sijelo karcinoma je slično podacima iz opće populacije. U manjoj mjeri malignitet se nađe i pri prvoj manifestaciji RA.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, malignomi, incidencija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**SLOBODNE TEME****INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA U BOLESNIKA SA SISTEMNOM SKLEROZOM U KBC OSIJEK****INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AT UNIVERSITY HOSPITAL OSIJEK**Jasminka Milas-Ahić<sup>1</sup>, Višnja Prus<sup>1</sup>, Željka Kardum<sup>1</sup>, Dunja Vujčić<sup>2</sup>, Matej Šapina<sup>2</sup><sup>1</sup>Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek<sup>2</sup>Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

**Uvod** Intersticijska bolest pluća (IBP) je često prisutna u sistemskoj sklerozi, uglavnom u bolesnika s difuznim oblikom i/ili postojanjem protutijela na topoizomerazu 1. Razvoj IBP povezan je s lošijom prognozom te uz plućnu arterijsku hipertenziju predstavlja glavni uzrok smrtnosti. Cilj ovog istraživanja je procijeniti učestalost intersticijske bolesti pluća u bolesnika sa sistemskom skleroza (SSc) te povezanost opsega kliničkih promjena s imunološkim i drugim laboratorijskim pokazateljima.

**Ispitanici i metode** U istraživanje je uključeno 50 bolesnika sa sistemnom skleroza (43 žena i 7 muškaraca) liječenih na Kliničkom odjelu reumatologije, kliničke imunologije i alergologije KBC Osijek. Procijenjene su kliničke manifestacije u sklopu SSc, radiološke i funkcionalne plućne pretrage, imunološki nalazi i laboratorijski pokazatelji.

**Rezultati** Radiološki nalaz intersticijskih promjena pluća je bio prisutan u 11 (28%) ispitanika, snižen difuzijski kapacitet (DLCO) pluća u 8 (16%) ispitanika. Digitalne

ulceracije su bile prisutne u 17 (34%) ispitanika, a Raynaudov sindrom su imali gotovo svi ispitanici (96%). Najveći broj bolesnika je imao pozitivna anti Scl 70 protutijela (54%), zatim anti dsDNA (28%), anti SS-A/Ro (20%), pozitivne RF (16%), kardiolipini anti SS-B/La (14%). U izračunima korelacije nađena je pozitivna korelacija između kožnih manifestacija i respiratornih simptoma. Naši rezultati su pokazali pozitivnu korelaciju anti-Scl70 protutijela sa zaduhom, plućnom fibrozom i sniženim vrijednostima DLCO.

**Zaključak** Našim istraživanja pokazali smo prisutnost intersticijske bolesti pluća u trećine bolesnika sa sistemnom skleroza, te pozitivnu korelacijsku između kožnih manifestacija bolesti te prisutnosti anti-Scl 70 protutijela i intersticijske bolesti pluća.

**Ključne riječi:** intersticijska bolest, pluća, sistemna sklerozna

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**UČINCI BIOLOŠKE TERAPIJE NA OFTALMOLOŠKE KOMPLIKACIJE U DJECE S REUMATOLOŠKIM BOLESTIMA****EFFECTS OF BIOLOGICS ON OPHTHALMOLOGICAL COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES**Marijan Frković<sup>1</sup>, Saša Sršen<sup>1</sup>, Nenad Vukojević<sup>2</sup>, Sanja Perić<sup>2</sup>, Marija Jelušić<sup>1</sup><sup>1</sup>Zavod za imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, E-mail: mfrkovic1@gmail.com<sup>2</sup>Zavod za dječju oftalmologiju, Klinika za oftalmologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

**Uvod** Biološka terapija započela je novo razdoblje u liječenju reumatskih bolesti i njihovih komplikacija. Autori prikazuju rezultate primjene biološke terapije u liječenju oftalmoloških komplikacija u djece oboljele od juvenilnog idiotapskog artritisa (JIA), juvenilnog dermatomiozitisa (JDM) i sarkoidoze.

**Ispitanici i metode** Prikupljanje podataka iz medicinske dokumentacije djece oboljele od reumatskih bolesti s oftalmološkim komplikacijama i liječene biološkom terapijom u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb, u periodu od 2009. do 2015. godine.

**Rezultati** Od 2009. do 2015. godine biološkom terapijom je liječeno 16 djece oboljele od JIA (14), JDM (1) i sarkoidoze (1) s oftalmološkim komplikacijama. Prosječno vrijeme od početka osnovne bolesti do uvođenja biološke terapije iznosilo je 2.9 godina. U vrijeme početka biološke terapije oftalmološke komplikacije postojale su u 14 djece, a u 2 djece su se razvile tijekom primjene iste. Po početku liječenja prvim biološkim pripravkom kompletna remisija

osnovne bolesti i uveitisa postignuta je i uspješno je održavana u 11 djece. Zbog nepostizanja kompletne remisije osnovne bolesti i / ili uveitisa u 2 djece, te pojave uveitisa tijekom liječenja osnovne bolesti u 2 djece, prvi biološki pripravak zamijenjen je drugim ili trećim biološkim pripravkom. Navedena zamjena rezultirala je postizanjem remisije osnovne bolesti i uveitisa u sve 4 djece. U djeteta sa sarkoidozom biološka terapija je prekinuta nakon 6 mjeseci zbog neefikasnosti.

**Zaključak** Teške i na konvencionalnu reumatološku i oftalmološku terapiju rezistentne oftalmološke komplikacije kod upalnih reumatskih bolesti u djece, predstavljaju jednu od indikacija za početak liječenja biološkim pripravcima te zahtjevaju blisku i kontinuiranu suradnju dječjih reumatologa i oftalmologa.

**Ključne riječi:** reumatske bolesti, oftalmološke komplikacije, biološka terapija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## DA LI POSTOJI KORELACIJA IZMEĐU KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA I AKTIVNOSTI BOLESTI U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM?

IS THERE ANY CORRELATION BETWEEN CLASSIFICATION CRITERIA AND DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS?

Felina Anić<sup>1</sup>, Marta Živić-Butorac<sup>2</sup>, Davor Štimac<sup>3</sup>, Srđan Novak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Odjel reumatologije i kliničke imunologije, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

<sup>2</sup> Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci, Radmila Matejić 2, 51000 Rijeka

<sup>3</sup> Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

**Uvod** Sistemski eritemski lupus (SLE) je kronična autoimmuna bolest karakterizirana oštećenjem tkiva i stanica imunim kompleksima i patogenim autoprotutijelima. Američko reumatološko društvo (ACR) je 1982. godine izradilo klasifikacijske kriterije za SLE koji su revidirani 1997. godine. Od strane internacionalne grupe istraživača 2012. godine dolazi do revizije ACR kriterija i stvaranja novih Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) klasifikacijskih kriterija. Aktivnost bolesti u SLE bolesnika određuje se pomoću indeksa aktivnosti bolesti od kojih se najčešće primjenjuje Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

**Ispitanici i metode** Presječno istraživanje obuhvatilo je 110 SLE bolesnika pregledanih na Odjelu u periodu od rujna do prosinca 2013. godine. U bolesnika je određen broj zadovoljenih ACR i SLICC klasifikacijskih kriterija kao i aktivnost bolesti. Aktivnost bolesti ustanovljena je pomoću SLEDAI indeksa. Učinjena je korelacija između klasifikacijskih kriterija i aktivnosti bolesti.

**Rezultati** Rezultati ukazuju da je broj zadovoljenih SLICC klasifikacijskih kriterija po bolesniku bio značajno veći od broja ACR kriterija (7 [IQR 6-8] vs 5 [IQR 4-6], p< 0.001). Detektirano je postojanje dobre korelacije između broja SLICC klasifikacijskih kriterija i aktivnosti bolesti, ali nije utvrđeno postojanje korelacije između broja ACR klasifikacijskih kriterija i aktivnosti bolesti.

**Zaključak** Novi SLICC klasifikacijski kriteriji koreliraju s aktivnosti bolesti jer obuhvaćaju više manifestacija bolesti koje su također uključene i u SLEDAI bodovni indeks. SLICC klasifikacijski kriteriji su klinički relevantniji u odnosu na ACR klasifikacijske kriterije, a povezani su i s aktivnosti bolesti.

**Ključne riječi:** sistemski eritemski lupus, ACR klasifikacijski kriteriji, SLICC klasifikacijski kriteriji, aktivnost bolesti

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## KOINCIDENCIJA KLIPPEL-FEILOVOG SINDROMA I HLA B27 ANTIGENA

COINCIDENCE OF KLIPPEL-FEIL SYNDROME AND HLA B27 ANTIGEN

Iva Žagar<sup>1</sup>, Nadica Laktašić Žerjavčić<sup>1</sup>, Porin Perić<sup>1</sup>, Đurđica Babić Naglić<sup>1</sup>, Kristina Potočki<sup>2</sup>, Igor Perković<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

<sup>2</sup> Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

<sup>3</sup> Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Klippel-Feilov sindrom (KFS) je rijetka kongenitalna malformacija skeleta karakterizirana fuzijom 2 ili više vratna kralješka, uz moguće malformacije kardiovaskularnog, urogenitalnog i drugih organih sustava. Postoje 3 različita oblika KFS ovisno o lokalizaciji i obimu fuzije vratnih kralježaka. Karakteristični klinički trijas uključuje kratki vrat, ograničenje pokreta vratnom kralješnicom, niski rast kose a prepoznaje se kod manje od polovice bolesnika. 43-godišnji bolesnik se javio u reumatološku ambulantu zbog dugogodišnjih cervikogenih tegoba praćenih značajnom ograničenjem kretanja vratne kralješnice. Iz medicinske dokumentacije se doznaže o višekratnim urološkim zahvatima učinjenim zbog kongenitalnih malformacija uretre, te o prolapsu mitralne valvule zbog koje je u redovitoj kontroli kardiologa. Pri kliničkom pregledu bolesnika izdvajaju se značajno limitirani pokreti vratnom kralješnicom uz uredan status torakalne i lumbalne kralješnice. Na RTG snimkama vratne kralješnice opisano je sraštenje trupova

C2C3, C4C5, C5C6 po tipu ankiloze, uz kalcifikaciju prednjeg longitudinalnog ligamenta. Iz dodatne dijagnostičke obrade izdvajamo: HLA B 27 pozitivitet, uredan RTG Th-L kralješnice i SI zglobova. Na učinjenom CT-u vratne kralješnice opisan je kongenitalni blok kralježaka C2-C3, C4-C5 i C6-C7, te sinostoza malih zglobova.

U ovome radu prikazali smo bolesnika čija su klinička slika i HLA B 27 pozitivitet upućivali na dijagnozu seronegativnog spondiloartritisa, međutim kongenitalni blok vratnih kralježaka uz a namnističke podatke o urogenitalnim i srčanim malformacijama, te uredan lokomotorni status torakalne i lumbalne kralješnice potvrdili su dijagnozu rijetkog Klippel-Feilov sindroma, uz koincidenciju HLA B 27 antiga.

**Ključne riječi:** Klippel-Feilov sindrom, sraštenje vratnih kralježaka, kongenitalno, HLA B27 antigen,

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## ULTRAZVUČNI I NALAZI MAGNETSKE REZONANCIJE U PODRUČJU RAMENOGLA U RANOM REUMATOIDNOM ARTRITISU

ULTRASOUND AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF SHOULDER JOINT IN EARLY PHASE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Marijana Pervan<sup>1</sup>, Porin Perić<sup>2</sup>, Maja Prutki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

**Uvod** Cilj rada bio je utvrditi ulogu dijagnostičkoga ultrazvuka (UZV) i magnetske rezonancije (MR) u otkrivanju ranih upalnih promjena ramenoga zgloba u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

**Ispitanici i metode** Pedeset bolesnika s utvrđenom dijagnozom reumatoidnog artritisa prospektivno je podvrgnuto kliničkom pregledu, radiološkoj obradi, dijagnostičkom UZV, Power Doppleru (PD) i MR ramenoga zgloba. Konvencionalna radiografija učinjena je na standardni način u jednom smjeru. UZV i PD su učinjeni korištenjem linearnih sondi od 7-11 MHz na aparatu Logiq 700 aparatu (General Electric). MR snage 3 T učinjena je primjenom transverzalnih, sagitalnih i kosih koronalnih sekvenci primjenom u T1- i T2-tehnikama.

**Rezultati** Sinovitis ramenoga zgloba otkriven je u više od polovice bolesnika (29 bolesnika - 58%) putem UZV-a i PD-a te u 26 bolesnika (52%) putem MR ramena. Rupture rotatorne manšete zabilježene su u 7 bolesnika (14%) u UZV grupi i 11 bolesnika (22%) u MR grupi. Primjenom magnetske rezonancije (MR) ramena zabilježene su

erozije zglobnih tijela u 32 bolesnika (64%), što je znatno veći postotak nego primjenom dijagnostičkog ultrazvuka (svega 8%).

**Zaključak** UZV i MR pretraga predstavljaju korisnu dopunu kliničkom i radiološkom pregledu bolesnika u ranoj fazi reumatoidnog artritisa. Ograničena dostupnost MR aparaata dodatno pojačava važnost UZV i PD pretrage. U rukama iskusnog izvođača UZV i PD pretraga ramena mogu polučiti gotovo identične rezultate kao i MR. UZV je vrlo koristan u evaluaciji različite patologije ramena poput tendinitisa, ruptura rotatorne manšete, sinovitisa i subakromijalnog burzitisa, dok MR i dalje ostaje temeljna pretraga u analizi koštanog edema. Važnost PD očituje se u činjenici da može otkriti subklinički sinovitis ramenoga zgloba u ranoj fazi RA.

**Ključne riječi:** muskuloskeletalni ultrazvuk, MR, reumatoidni artritis, shoulder

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## REUMATIČKA POLIMIALGIJA - PRIKAZ SLUČAJA

POLYMYALGIA RHEUMATICA - CASE REPORT

Suada Mulić-Bačić<sup>1</sup>, Drago Antić<sup>1</sup>, Alma Hajdarović-Đonlagić<sup>1</sup>, Almedina Dizdraević<sup>1</sup>, Elmina Mulić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Reumatološko odjeljenje, Klinika za interne bolesti, Univerzitetski klinički centar Tuzla Medicinskog fakulteta Univerziteta u Tuzli, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Reumatička polimialgija (RPM) je zapaljensko reumatično oboljenje koje se ispoljava u osoba starije životne dobi. Odlikuje se bolovima i osjećajem ukočenosti u mišićima vrata, ramenog i karličnog pojasa. Reumatička polimialgija i artritis džinovskih ćelija su blisko povezana stanja, a mnogi autori ih smatraju različitom kliničkom prezentacijom iste bolesti. Arteritis džinovskih ćelija (ADŽC) je hronični granulomski vaskulitis velikih i srednjih krvnih sudova sa predilekcijom za ekstrakranijalne grane karotidnih arterija. Barber je 1957. godine predložio termin "polimialgija reumatika", a Pausley i Hughes 1960. godine su prepoznali povezanost RPM i ADŽC.

Bol je lokalizovan u mišićima vrata, ramenog i karličnog pojasa. Bol i osjećaj ukočenosti se javljaju ujutro i traju tokom čitavog dana. Bolna osjetljivost mišića na palpaciju. Otežano je ustajanje iz čučnja.

Cilj rada bio je utvrditi dijagnozu reumatičke polimialgije i procijeniti efekat kortikosteroidne terapije.

Prikaz bolesnika - V.S životne dobi 65 godina primljen aprila mjeseca ove godine u našu kliniku radi bolova u vratu koji se šire prema potiljku, kao i bolova u zdjeličnom pojasu koji se šire u obje noge. Bolovi su se javili prije mjesec dana, a intenzivirali su se u poslednjih sedam dana pred prijem u bolnicu. Reaktanti nespecifične upale visoki: SE:90 CRP:68,20. Diferencijalno dijagnostički se isključi paraneoplastični sindrom, inflamatorni spodilitis, limfom, miozitis, a bolesnik ispunjava dijagnostičke kriterije za reumatičku polimialgiju. U terapiju se uključe glukokortikoidi sa dobrim efektom. Nakon dvije sedmice glikokortikoidne terapije bolesnik se dobro osjeća, bolovi kupirani, a SE 28mm/h, CRP:neg.

Učestalost reumatičke polimialgije je slična kao i reumatoidnog artritisa.

**Ključne riječi:** reumatička polimialgija, temporalni arteritis

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**MLADA REUMATOLOGIJA****POLIMIJALGIJA REUMATIKA I MALIGNOMI**

## POLYMYALGIA RHEUMATICA AND MALIGNANCY

Anamarija Sutić<sup>1</sup>, Melanie-Ivana Čulo<sup>1</sup>, Ana Gudelj Gračanin<sup>1</sup>, Joško Mitrović<sup>1</sup>, Silva Pukšić<sup>1</sup>, Lea Šalamon, Ivan Marković<sup>2</sup>, Majda Golob<sup>1</sup>, Jadranka Morović-Vergles<sup>1</sup><sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bo lica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb<sup>2</sup>Opća bolnica Dr. Ivo Pedišić, J.J. Strossmayera 59, 44 000 Sisak

**Uvod** Polimijalgija reumatika (PMR) upalna je reumatska bolest koja se očituje bolovima i osjećajem ukočenosti u mišićima vrata, ramena i/ili zdjeličnog obruča. Rijetko pogoda mlađe od 50 godina, a bolesnici tipično odgovaraju izrazitim poboljšanjem na primjenu glukokortikoida. Premda ne postoji povezanost s javljanjem PMR (osim moguće mijelodisplastičnih sindroma), diferencijalno dijagnostički promišljamo i na malignom.

**Ispitanici i metode** Retrospektivno je evaluirana medicinska dokumentacija 33 bolesnika od PMR koji su hospitalno liječeni na našem Zavodu u posljednjih 10 godina.

**Rezultati** Od 33 bolesnika bilo je 12 muškaraca i 21 žena. Srednja dob kod postavljanja dijagnoze bila je 70,9 godina. Kod dijagnoze PMR sedimentacija (SE) je iznosila od

10-123mm/h (srednja vrijednost 64,4mm/h), a CRP od 10-251mg/L (srednja vrijednost 76,4mg/L). Prosječno razdoblje praćenja bolesnika od PMR iznosilo je 3 godine i 8 mjeseci, a samo kod jedne bolesnice zabilježena je maligna bolest, karcinom dojke, i to 9 godina nakon javljanja PMR.

**Zaključak** Analizom bolesnika kojima je tijekom hospitalizacije na našem Zavodu dijagnosticirana PMR, dalnjim praćenjem nismo, iako se radi o dobnoj skupini u prosjeku iznad 70 godina života, evidentirali, izuzev jednog, malignome, uz napomenu da se radi o relativno malom uzorku.

**Ključne riječi:** polimijalgija reumatika, dijagnoza, malignom

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**INCIDENCIJA, PREVALENCIJA I PETOGODIŠNJE PREŽIVLJENJE U BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM**

## INCIDENCE, PREVALENCE AND FIVE YEARS SURVIVAL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

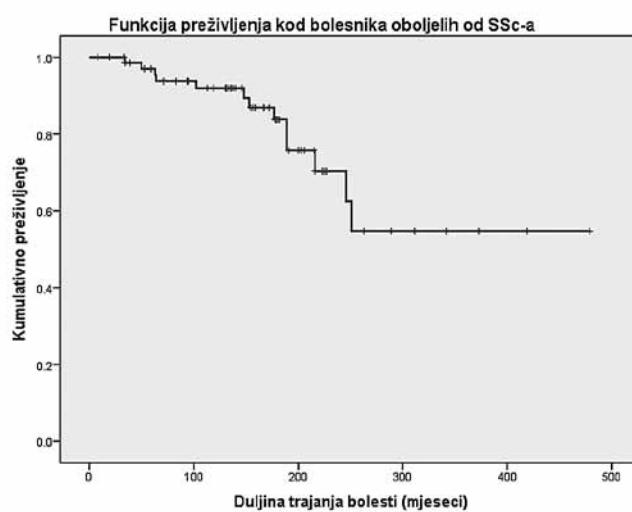
Mihaela Čikeš<sup>1</sup>, Mislav Radic<sup>1</sup>, Ivona Božić<sup>1</sup>, Josip Borovac<sup>1</sup>, Katarina Borić<sup>1</sup>, Dušanka Martinović Kaliterma<sup>1</sup><sup>1</sup>Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

**Uvod** Cilj ovog istraživanja je bio procijeniti epidemiološke značajke sistemskе skleroze (skr. SSc) u Splitsko-dalmatinskoj županiji, dijelu Hrvatske s populacijom od 455 242 stanovnika.

**Ispitanici i metode** Obuhvaćen je 71 pacijent sa SSc u vremenskom razdoblju od siječnja 2010. godine do svibnja 2015. godine. Podatci su prikupljeni iz arhive povijesti bolesti na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Svi pacijenti su procijenjeni na temelju ACR-EULAR klasifikacijskih kriterija za SSc.

**Rezultati** Istraživanje je obuhvatilo 71 pacijenta sa SSc. Prevalencija je iznosila 15,6 na 100 000 stanovnika (95% CI 7,7 - 23,3), a godišnja incidencija kroz navedeno razdoblje je bila 2 na 100 000 stanovnika (95% CI 0,62 - 9,38). Kroz promatrano razdoblje je zabilježeno 13 smrtnih slučajeva te je petogodišnje preživljenje iznosilo 81,69% (Slika 1). Od ukupnog broja bolesnika bilo je 67 žena i 4 muškarca, što je dalo omjer od 16:1 u korist žena. Prosječna dob bolesnika u uzorku je bila 62,66 godina, a medijan dobi je iznosio 65 godina. I prosječna dob i medijan pri dijagnozi SSc su bili 50 godina. Difuznu SSc je imalo 95,8% bolesnika, ograničenu 2,8%, a sklerodaktiliju 1,4%.

**Zaključak** Prevalencija je iznosila 15,6 na 100 000 stanovnika. Godišnja incidencija je iznosila 2 na 100 000 stanovnika. Petogodišnje preživljenje je iznosilo 81,69%. Potrebna



Slika 1. Jedinstveni grafikon preživljivanja SSc bolesnika

su daljnja istraživanja kako bismo istražili epidemiologiju SSc u čitavoj Republici Hrvatskoj. Ključne riječi: sistemska sklerozna, preživljenje, incidencija, prevalencija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## UPOTREBA RITUKSIMABA U LIJEĆENJU DJECE SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM I ANCA POZITIVNIM VASKULITISOM

USE OF RITUXIMAB IN TREATMENT OF CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANCA ASSOCIATED VASCULITIS

Saša Sršen<sup>1</sup>, Marijan Frković<sup>2</sup>, Ivan Malčić<sup>2</sup>, Danica Batinić<sup>2</sup>, Danko Milošević<sup>2</sup>, Marija Jelušić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, sasarsen@yahoo.co.uk

<sup>2</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

**Uvod** Iako se rituksimab (RTX) često koristi u liječenju brojnih autoimunih bolesti u odraslih, malo je podataka o učinkovitosti RTX u liječenju djece s autoimunim bolestima. Prikazujemo naša iskustva u liječenju djece oboljele od sistemskog eritemskog lupusa (SLE), ANCA pozitivnih vaskulitisa (AAV) i autoimune hemolitičke anemije i trombocitopenije.

**Ispitanici i metode** Retrospektivna analiza povijesti bolesti svih bolesnika oboljelih od SLE i AAV, liječenih s RTX u Zavodu za reumatologiju i imunologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 2009. do 2015. godine.

**Rezultati** U navedenom razdoblju 9 je bolesnika oboljelih od SLE i AAV (3 dječaka i 6 djevojčica), u dobi od 10 do 15 godina liječeno RTX. Radilo se o 5 bolesnika sa SLE, 3 oboljela od vasku litisa i jednog bolesnika s autoimunom hemolitičkom anemijom i trombocitopenijom, uz sumnju na vaskulitis. Kod svih je liječenje indicirano nakon neuspjeha u liječenju konvencionalnom terapijom. Potpuna

remisija bolesti je ostvarena u 4 bolesnika oboljela od SLE i lupus nefritisa (LN), a djelomična remisija u 1 bolesnika sa SLE i 3 s vaskulitisom. Jedan bolesnik obolio od AAV je umro uslijed Candida sepse 2 mjeseca nakon primjene RTX. Bolje rezultate smo postigli kod bolesnika oboljelih od SLE nego kod oboljelih od AAV kod kojih smo uspjeli postići tek djelomičnu remisiju. Primjena RTX je omogućila smanjivanje doze kortikosteroida korištene u liječenju bolesnika.

**Zaključak** Potpuna ili djelomična remisija nakon primjene RTX je ostvarena u 8 od 9 bolesnika (88.8%) oboljelih od teških autoimunih bolesti. Naša iskustva ukazuju da je RTX vrijedan lijek u liječenju SLE+LN i AAV refraktornih na konvencionalnu terapiju. Također može poslužiti kao alternativa visoko toksičnim lijekovima kod mladih pacijenata.

**Ključne riječi:** sistemski eritemski lupus, ANCA pozitivni vaskulitis, lijekovi, rituksimab

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## REFRAKTORNI OBLIK MIOZITISA LIJEĆEN KOMBINIRANOM IMUNOSUPRESIVNOM TERAPIJOM I RITUKSIMABOM

REFRACTORY MYOSITIS TREATED WITH COMBINED IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AND RITUXIMAB

Marko Barešić<sup>1</sup>, Marija Bakula<sup>1</sup>, Branimir Anić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Polimiozitis je kronična autoimuna bolest obilježena upalom mišića; karakteristično su zahvaćene proksimalne skupine, simetrično i bilateralno. Unatoč nedostatku kontroliranih studija, glukokortikoidi se smatraju temeljnom terapijom idiopatske upalne miopatije, kao i s njom povezane intersticijalne bolesti pluća. Prva linija imunosupresivne terapije uključuje metotreksat ili azatioprin, ostale imunosupresive i rituksimab.

Prikazujemo 58-godišnjeg bolesnika, koji je bio u kontrolama pulmologa zbog intersticijalnih infiltrata pluća (BOOP). Sa smanjenjem doze glukokortikoida, došlo je do značajnog pogoršanja općeg stanja bolesnika u vidu poliartalgija a, polimijalgija, pojačane slabosti i umora te visokih febriliteta, izrazito visokog CK i patološke proteinurije. Učinjena je nadopuna obrade te se biopsijom verificirao miozitis upalne etiologije, a biopsijom bubrega fokalna segmentalna glomerulosklerozna. Bolesnik je inicijalno liječen visokim dozama glukokortikoida i intravenskim imunoglobulinom, nakon

čega je u terapiju uveden metotreksat (MTX) uz dobar učinak. Unatoč punoj dozi MTX-a i visokim dozama glukokortikoida dolazi do relapsa miozitisa, te je liječen IVIg-om uz nastavak dosadašnje terapije. Došlo je do kliničkog i laboratorijskog pogoršanja osnovne bolesti sa smanjenjem steroida, te je zaključeno da je indicirana zamjena MTX-a MMF-om, uz nastavak glukokortikoida. Zbog relapsa bolesti liječen je mjesecnim IVIg-om i rituksimabom (RTX).

Do sada je primio tri ciklusa RTX-a te je bolest u remisiji. Prikazali smo slučaj refraktornog polimiozitisa koji je, nakon iscrpljene standardne terapije, odlično reagirao na primjenu rituksimaba. Uvidom u recentnu medicinsku literaturu, RTX je lijek izbora za liječenje refraktornog polimiozitisa.

**Ključne riječi:** refraktorni polimiozitis, glukokortikoidi, imunosupresivi, rituksimab

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## USPOREDBA RAZLIČITIH KRITERIJA ZA DIJAGNOZU SINDROMA AKTIVACIJE MAKROFAGA

### COMPARATION OF DIFFERENT DIAGNOSTIC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS OF MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME

Matea Kronja<sup>1</sup>, Marijan Frković<sup>1</sup>, Iva Rukavina<sup>1</sup>, Saša Sršen<sup>1</sup>, Marija Jelušić<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Zavod za imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; mail: marija.jelusic.drazic@gmail.com

**Uvod** Sindrom aktivacije makrofaga (MAS) je životno ugrožavajuća komplikacija reumatske bolesti koja se najčešće u pojavljuje u pojedinaca sa sistemskim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA). MAS je karakteriziran visoko stimuliranim ali neučinkovitim imunološkim odgovorom što dovodi do prekomjerne proizvodnje citokina i hemofagocitoze. Autori istraživanjem analiziraju preliminarne kriterije za dijagnosticiranje MAS-a u bolesnika sa sJIA-om iz 2014. te ih uspoređuju s ranije korištenim kriterijima iz 2005. i 2004. godine.

**Ispitanici i metode** U istraživanju su uključena djeca u dobi od 1 do 18 godina kojima je u razdoblju od 2009. do 2015. godine u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb dijagnosticiran sJIA prema ILAR kriterijima.

**Rezultati** Sistemski JIA je dijagnosticiran u 33 djece. Prosjечna dob pri dijagnozi sJIA bila je ( $\pm SD$ )  $8.45 \pm 5.60$ . Osam bolesnika (24,2%) imalo je relaps bolesti. Prema preliminarnim kriterijima iz 2005., MAS-a je razvilo 6

(18,1%) bolesnika sa sJIA-om: 4 bolesnika pri postavljanju dijagnoze sJIA, 2 u relapsu bolesti. Uzimajući u obzir kriterije iz 2014. godine, MAS razvilo 4 (12,1%) bolesnika, 2 pri postavljanju dijagnoze sJIA, 2 u relapsu bolesti. Niti jedan bolesnik nije zadovoljio kriterije za HLH iz 2004.

**Zaključak** Prevalencija MAS-a u bolesnika sa sJIA se razlikovala s obzirom na korištene kriterije i nešto je veća u usporedbi s literaturnim podatcima. Klinička prezentacija se nije značajnije razlikovala u usporedbi s literaturom. S obzirom da ne postoji jedinstveni parametar za pravovremeno prepoznavanje MAS-a, ispravno postavljanje dijagnoze znatno ovisi o iskustvu kliničara, te pažljivom praćenju laboratorijskih parametara. Odgađanje liječenja MAS-a može dovesti do smrtnog ishoda.

**Ključne riječi:** sistemski juvenilni idiopatski artritis, sindrom aktivacije makrofaga

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## RAZLIČITE STRATEGIJE LIJEĆENJA DVOJE BOLESNIKA SA SCHNITZLEROVIM SINDROMOM

### DIFFERENT TREATMENT STRATEGIES IN TWO PATIENTS WITH SCHNITZLER'S SYNDROME

Marko Barešić<sup>1</sup>, Joško Mitrović<sup>2</sup>, Jadranka Morović-Vergles<sup>2</sup>, Branimir Anić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinička bolница Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

Schnitzleričin sindrom je rijetka bolest karakterizirana urtikarijalnim osipom i monoklonskom gamapatijom. Prikazujemo dvoje bolesnika, bolesnicu koja je remisiju postigla uz anakinru te bolesnika u remisiji na kolhicinu. 50-godišnja bolesnica unatrag 8 godina primijetila je pojavu urtikarijalnog osipa s febrilitetima, zimicama i tresavicama. U laboratorijskim nalazima su zabilježeni povišeni CRP i SE, uz negativne ANA, ENA i IgE, te monoklonsku IgM gamapatiju. Urtikarijalni osip je kontrolirani visokim dozama glukokortikoida a ostali imunosupresivi nisu bili učinkoviti. Posumnjalo se na Schnitzleričin sindrom. Nakon primjene anakinre došlo je do značajnog poboljšanja. 53-godišnji muškarac navodi višemjesečne epizode generaliziranog urtikarijalnog osipa uz povisenu tjelesnu temperaturu. Antihistaminici nisu bili učinkoviti, a simptomi su kontrolirani tek većim dozama glukokortikoida. Dodatnom obradom je isključena sustarna bolest vezivnog

tkiva, a nakon detekcije monoklonske IgM gamapatije i hematološka bolest. Postavljena je sumnja na Schnitzleričin sindrom te je zbog dobrog općeg stanja bolesnika primjenjen je kolhicina uz što dolazi do postupne regresije tegoba te pada parametara akutne upale te sniženja glukokortikoida.

Schnitzleričin sindrom je rijetka bolest koja se prezentira općim konstitucijski simptomima što svakako utječe na strategiju liječenja. Steroidi imaju veliku ulogu u kontroliranju kožnih i sustavnih manifestacija bolesti. Najbolji učinci se postižu uz primjenu anakinre. Schnitzleričin sindrom bi trebao biti jedna od diferencijalnih dijagnoza prilikom obrade bolesnika s urtikrijom.

**Ključne riječi:** urtikarija, monoklonska gamapatija, Schnitzleričin sindrom, glukokortikoidi, anakinra, kolhicin.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## POSTER-PREZENTACIJA

**KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM LIJEČENIH CIKLOFOSFAMIDOM – SERIJA BOLESNIKA**

## URINARY BLADDER CARCINOMA IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS TREATED WITH CYCLOPHOSPHAMIDE – A SERIES OF PATIENTS

Dubravka Bosnić<sup>1</sup>, Ivan Padjen<sup>1</sup>, Mirna Sentić<sup>1</sup>, Miroslav Mayer<sup>1</sup>, Marko Barešić<sup>1</sup>, Mislav Cerovec<sup>1</sup>, Branimir Anić<sup>1</sup><sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

**Uvod** U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) povezanost primjene ciklofosfamida i pojave karcinoma mokraćnog mjehura slabije je dokazana u odnosu na hematološke bolesnike, no detekcija ove vrste karcinoma je klinički važna.

**Ispitanici i metode** Analizirani su bolesnici sa SLE-om praćeni u Zavodu. Izdvojeni su bolesnici liječeni ciklofosfamidom kojima je nakon/u tijeku liječenja ciklofosfamidom dokazan karcinom mokraćnog mjehura. Deskriptivno su prikazane osobitosti navedenih bolesnika.

**Rezultati** Iz zavodskog registra bolesnika sa SLE-om izdvojena su 4 bolesnika koji zadovoljavaju prethodno navedene kriterije (3 žene i 1 muškarac). Dijagnoza SLE-a postavljena je klinički, uz ispunjenost 4 ili više kriterija Američkog društva za reumatologiju. Indikacija za liječenje ciklofosfamidom u 2 bolesnika bio je lupusni nefritis, a u dva bolesnika lupus središnjeg živčanog sustava. Svi su bolesnici liječeni peroralnim ciklofosfamidom (raspon trajanja liječenja 3-7 godina), a dva i intravenskim

pulsevima (po šest pulseva). Svi su liječeni glukokortikoidima, a po tri bolesnika antimalaricima i azatioprinom. Karcinom mokraćnog mjehura dokazan je u rasponu 1-14 godina nakon posljednje primjene ciklofosfamida. Vodeća tegoba koja je pobudila sumnju na karcinom je makrohematurija u tri bolesnika, a u jednog nije poznata. U svih je karcinom dokazan cistoskopijom te liječen transuretralnom resekcijom. 2/4 bolesnika su umrli, nakon 8 godina i manje od godinu dana od dijagnoze tumora.

**Zaključak** Makrohematurija u bolesnika sa SLE-om liječenih ciklofosfamidom pobuđuje sumnju na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. Potrebno ju je razlučiti od makrohematurije uslijed bubrežne afekcije u sklopu SLE-a, tuberkuloze bubrega, nefrolitijaze i hemoragijskog cistitisa.

**Ključne riječi:** sistemski eritemski lupus, neoplazme mokraćnog mjehura, ciklofosfamid

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**BIOLOŠKA TERAPIJA I TUMORI**

## BIOLOGICAL THERAPY AND TUMORS

Boris Karanović<sup>1</sup>, Dubravka Bosnić<sup>1</sup>, Mirna Sentić<sup>1</sup>, Miroslav Mayer<sup>1</sup>, Marko Barešić<sup>1</sup>, Mislav Cerovec<sup>1</sup>, Branimir Anić<sup>1</sup><sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb

**Uvod** Biološki lijekovi koji i se koriste u liječenju sustavnih reumatskih bolesti povezuju se s pojavom različitih infekcija, tuberkuloze i tumora. Podaci iz literature o riziku od infekcija su jasni, dok su oni o obolijevanju od tumora kontradiktorni. Same sustavne upalne bolesti povezane su s višim rizikom od obolijevanja od tumora. Prikazujemo bolesnike našeg Zavoda koji su oboljeli od tumora tijekom liječenja biološkim lijekovima.

**Ispitanici i metode** U Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC Zagreb, biološkom terapijom liječeno je 348 bolesnika s dijagnozom reumatoidnog i psorijatičnog artritisa, ankirozantnog spondilitisa, Stillove bolesti, juvenilnog kroničnog i idiopatskog artritisa te Behcetove bolesti. Korišteni su lijekovi adalimumab, golimumab, etanercept, infliksimab, tocilizumab, rituximab, certolizumab pegol, abatacept, anakinra i ustekinumab.

**Rezultati** Od 2009. godine 8 bolesnika je tijekom biološke terapije oboljelo od tumora. Troje bolesnika na terapiji etanerceptom oboljeli su od karcinoma bubrega,

endometrija i kronične limfatične leukemije. Dvoje bolesnika na terapiji adalimumabom razvili su non-Hodgkinov limfom i benigni bilijarni cistadenom. Jedan bolesnik na terapiji infliksimabom razvio je karcinom bubrega. Jedna bolesnica na terapiji rituximabom razvila je Waldenstromovu makroglobulinemiju, dok je jedna bolenica na terapiji rituximabom razvila monoklonsku gamapatiju neodređenog značaja (MGUS).

**Zaključak** Biološki lijekovi su nezaobilazna terapija u bolesnika u kojih nije moguće postići dobru kontrolu bolesti temeljnom terapijom. Poznate su različite nuspojave bioloških lijekova, jedna od kojih je pojava tumora. Stoga je kliničko praćenje bolesnika od iznimne važnosti radi procjene učinkovitosti terapije i zbog moguće pojava različitih infekcija i tumora.

**Ključne riječi:** biološka terapija, tumori

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## TOFI ILI ČVORIĆI HEBERDENI – PRIKAZ SLUČAJA

### TOPHI OR HEBERDENS NODES – A CASE REPORT

Ivica Fotez<sup>1</sup><sup>1</sup>Opća bolnica Virovitica, Gajeva 21, 33000 Virovitica

Dermatolog (09.12.2014.): DG. In obs. Noduli Heberdeni, uputiti kirurgu. Kirurg (11. 12. 2014.): Status - na DIP zglobu čvor prekriven bijelim masama, okolno manje crvenilo. Dg: Noduli Heberdeni dig V manus sin. Lab nalaz (05.11. 2014.): Urati 565 umol/L, Fizijatar (15.01.2015.): tofi u području DIP etaža obostrano, izraženije u DIP V lijevo, II-IV desno u području hvatišta obje Ahilove tetine depoziti, te u području D lakta. Dijagnoza: Giht. Th: febuxostat 80 mg; dijeta bez purina; ortopediske cipele, dolazi u obzir evakuacija tofa s obje pete, te D lakta. Kirurg (22.01.2015): U području desnog lakta i na petama oba stopala na hvatištima Ahilovih tetiva potkožne tvorbe veličine oraha, tvrde konzistencije, nepomične prema podlozi, bezbolne na palpaciju. Dg: Noduli heberdeni, tofi. RTG D lakta (22.01.2015.): koštani depozit. hiperostoza 16x6 mm, otok mekog tkiva osteohondroma, sijelo

tofa unutar same egzostoze. RTG pete: debeli iregularni koštani depozit u hvatištu Ahillove tetine, bil otok mekog tkiva gušćeg intenziteta, akutna entenzopatija. Kirurg (19.02.2015.): Dg: Entesopatia olecrani l. dex. et calcanei bill. Th: Konzultiran traumatolog. Prema RTG slikama i klinički radi se o entezopatiji na hvatištima tetiva. Pacijent nije sklon preporučenom operacijskom zahvatu. Fizikalna terapija. Ako se odluči za op. zahvat javiti se u traumatošku ambulantu. Fizijatar (12. 03. 2015.): Up Dg M54, D1. Nakon uzimanja febuxostata potrebit je nalaz urata, urina. poradi ev korekcije th. Tegobe nešto manje u području šaka. Indometain a 25 mg po uputi. lab nalaz urati, urin 01. 04. 2015. Urati 398 umol/L,

**Ključne riječi:** tofi, noduli Heberdeni**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## ASAS-HI UPITNIK U HRVATSKOJ POPULACIJI – PRELIMINARNI REZULTATI

### ASAS-HI QUESTIONNAIRE IN CROATIAN POPULATION - PRELIMINARY RESULTS

Hana Skala Kavanagh<sup>1</sup>, Frane Grubišić<sup>1</sup>, Simeon Grazio<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Referentni centar za spondiloartritis, KBC Sestre Milosrdnice, Vinogradrska 29, 10000 Zagreb

**Uvod** ASAS indeks zdravlja (ASAS-HI) sadrži 17 dihotomnih pitanja iz kategorije boli, emocionalnog funkcioniranja, sna, seksualne funkcije, pokretljivosti, brige o sebi, društvenog života i zaposlenja. Nakon prijevoda i međukulture prilagodbe hrvatske inačice ASAS HI započeli smo s njegovom validacijom u hrvatskoj populaciji, čije prve rezultate sada prikazujemo.

**Ispitanici i metode** U istraživanju je do sada je sudjelovalo 35 bolesnika s dijagnozom spondiloartritisa (SpA) i ankirozantnog spondilitisa (AS). Analizirani su sljedeće varijable: dob, spol, dijagnoza, vrijeme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze, serumski CRP, postojanje izvanzglobnih manifestacija, te 17 pitanja ASAS HI upitnika. Uz deskriptivnu statistiku, korišten je Hi-kvadrat test.

**Rezultati** U istraživanje je uključeno 35 bolesnika, prosječne dobi 52, 51±2, 56 god. Dužina trajanja simptoma do postavljanja dijagnoze iznosila je 134, 69±25, 91 mjeseci. Prosječna vrijednost serumskog CRP bila je 6, 77±1, 6 4

mg/L. Tri bolesnika imala su neradiološki aksijalni SpA, 27 AS, a 5 periferni SpA. Ekstraartikularne manifestacije imalo je 30 bolesnika. Među pitanjima ASAS-HI upitnika najveći broj bolesnika (33) naveo je bol koja ih ponekad ometa u svakodnevnim aktivnostima, dok je najmanje bolesnika potvrdilo da teško ostvaruje kontakt s drugim ljudima, te nemogućnost hodanja izvan kuće po ravnomre (po 2 za svako pitanje). Nađena je značajna razlika za 7 pitanja u odnosu na spol, dok je u odnosu na dijagnozu, izvanzglobne manifestacije, CRP, dob i trajanje simptoma značajna razlika bila u 8 pitanja.

**Zaključak** ASAS-HI upitnik se pokazao kao dobro oruđe u bilježenju i organiziranju širokog spektra informacija o zdravlju koji omogućuje usporedbu podataka u svim aspektima koji se odnose na funkcioniranje i zdravlje bolesnika sa SpA.

**Ključne riječi:** zdravstveni indeks, ICF, spondiloartritis**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## POVEZANOST SERUMSKE KONCENTRACIJE MOKRAĆNE KISELINE S ATEROSKLEROTSKIM PROMJENAMA U KAROTIDNIM ARTERIJAMA

CORRELATION BETWEEN THE SERUM CONCENTRATION OF URIC ACID WITH ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN THE CAROTID ARTERIES

Gordana Kokanović<sup>1</sup>, Dinko Velerad<sup>1</sup>, Davorka Rosić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop" Mihanovićeva 3, 10000 Zagreb

**Uvod** Povećana razina serumske mokraćne kiseline (SMK), patofizološki prvenstveno se povezuje s gihtom. SMK privlači pažnju i kao mogući čimbenik kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog pobola, pa i smrtnosti.

**Ispitanici i metode** Ispitanike s povišenom razinom SMK podijelili smo u dvije grupe. U grupi I obrađeno je 35 ispitanika, 15 Ž ( 42.86% ) i 20 M ( 57.14% ). Svi ispitanici imali su neke čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest. 23 ispitanika (65.71%) imalo je hipertenziju, 17 ispitanika (48.57%) dijabetes, 24 ispitanika (68.57%) imalo je prekomernu tjelesnu težinu, 21 (60%) hiperlipidemiju, a 30 ispitanika (85, 71%) su pušači. Prosječna dob ispitanika bila je 68 godina. U grupi II obrađeno je 35 ispitanika, 13 Ž (37.14%) i 22 M ( 62.86% ), koji uglavnom nisu imali čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest. Između ispitanika bilo je 27 (77.14%) pušača, a povećanu tjelesnu težinu imalo je 22 (62.86%) ispitanika. Prosječna dob ispitanika bila je 69 godina. Kod svih ispitanika učinjen je

UZV karotida. U I grupi ispitanika 9 Ž ( 60 % ) i 14 M ( 70 % ) imalo je aterosklerozu karotida. U II. grupi ispitanika 5 Ž ( 38.46 % ) i 11 M ( 50 % ) imalo je aterosklerozu karotida.

**Rezultati** Naši rezultati pokazuju da je povišena razina SMK prediktiv za nastanak aterosklerotskih promjena karotida. Navedene promjene učestalije su u ispitanika u grupi I, koji imaju i čimbenike za KV bolest. Kod ispitanika u grupi II, koji nisu imali čimbenike za KV bolest, manji je postotak aterosklerotskih promjena.

**Zaključak** S obzirom na jasno dokazanu povezanost povišene SMK s kardiovaskularnim i cerebrivaskularnim bolestima kod svih pacijenata učiniti UZV obradu karotida, kao pouzdanu, neinvazivnu slikovnu metodu u dijagnostici vaskularnih poremećaja krvnih žila vrata.

**Ključne riječi:** serumska mokraćna kiselina, giht, aterosklerozu, kolor-dopler

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## MULTICENTRIC RETIKULOHISTIOCITOZA - PRIKAZ SLUČAJEVA

MULTICENTRIC RETICULOHISTIOCYTOSIS CASE REPORT

Šida Kasumagić<sup>1</sup>, Šekib Sokolović<sup>1</sup>, Samir Mehmedagić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Sarajevo

Multicentrična retikulohistioza (MRH) je rijetka sistemska bolest, nepoznatog uzroka, karakteristična po infiltraciji histiocita i gigantskih ćelija retikulum u razlicitim tkivima. Najčešće se javljaju proliferativne promjene na koži uz destruktivni poliartritis. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, patohistološkog nalaza kože i rendgena kostiju. Prvi slučaj - 22-godišnja djevojka 2004. god. koja se javila zbog febrilnosti, oteklina i bolova koljenih, ručnih i malih zglobova šaka trajanja 4 mj., a od prije mjesec dana i promjene na koži-nodusi na vrhovima prstiju šaka. U nalazima ubrzana SE, povišen CRP, RF neg. i imunološke pretrage uredne. RTG saka ukaže na početne destruktivne promjene. Patohistološki nalaz nodusa potvrđi MRH. Na terapiju kortikosteroida i MTX nakon 6 mj dolazi do smirivanja tegoba, a MTX je uzimala oko 2 godine. Tri godine radi trudnoce i dojenja bila je bez terapiju, a na RTG snimcima nađu se izražene destruktivne promjene. Drugi slučaj - 44-godišnji muškarac obolio od RA 2011., poliartrikularna forma uz ubrzani SE, povišen CRP i poz RF i CCP. Bio je na terapiji MTX, uz kortikosteroide, a 2014.

se javlja zbog bolova u zglobovima i kožnih nodalnih pojmena na vrhovima prstiju saka, stopala, iza uški. Na RTG snimcima šaka nađu se izražene destruktivne promjene. Patohistološki nalaz kože potvrđi MRH. Uz MTX uključi se i leflunomid, a planirana je anti TNF terapija.

U prvom slučaju, bolesnica se prati 10 god, ali je neredovno uzimala terapiju. Na primjenu kortikosteroida i MTX uočljiv je pad SE i CRP, a na kontrolnim RTG šaka i stopala progresija destruktivnih promjena. U drugom slučaju, kod bolesnika na terapiji MTX i kortikosteroida nakon 3 god., uz artralgije i pojava kožnih promjena i uključen je leflunomid. Bolesnik je bolje, na RTG snimcima šaka i stopala progresija destruktivnih promjena.

MRH zahtjeva praćenje RTG promjena na kostima, a MTX i kortikosteroidi nisu zaustavili destruktivne promjene, te postoji indikacija za anti-TNF terapiju.

**Ključne riječi:** multicentrična retikulohistiocitoza, destruktivni poliartritis, anti TNF

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## ARTRITIS KOD POLICITEMIJE VERE - PRIKAZ PACIJENTA

### ARTHRITIS IN POLYCYTHEMIA VERA - CASE REPORT

Vesna Budišin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Poliklinika Medikol, Mandlova 7, 10000 Zagreb

**Uvod** Policitemija vera je mijeloproliferativna bolest karakterizirana prekomjernim stvaranjem eritrocita. Smetnje koje PV uzrokuje su najčešće posljedica povećane viskoznosti krvi i sklonosti tromboembolijama.

**Ispitanici i metode** Bolesniku starom 45 godina javili su se u 3. mjesecu 2014.g. bolovi u oba nožna zglobova, zatim u oba ručna zglobova i u oba stopala. Liječen je primjenom nesteroidnih antireumatika bez ikakvog poboljšanja. Upućen je na pregled reumatologu u 5. mjesecu 2014.g. koji na osnovu laboratorijskih nalaza upućuje bolesnika na hematološku obradu radi sumnje na policitemiju i leziju jetre.

Prvom obradom u 9.mj. 2014.g. na Internom odjelu isključena je mijeloproliferativna neoplazma, ali kako je bolesnik i dalje imao tegobe, reumatolog upućuje bolesnika hematologu u KBC Rebro, Zagreb, gdje je hospitalnom obradom u 12. mjesecu 2014.g. postavljena

dijagnoza policitemije vere, te je u 1. mjesecu 2015.g. uvedena hematološka terapija.

**Rezultati** Sredinom 2 mjeseca 2015.g. pojavile su se otekline nožnih zglobova, uz jače bolove u istim zglobovima, a bolove ima i dalje u ručnim zglobovima, u malim zglobovima šaka i u stopalima. Reumatolog u 3. mjesecu 2015.g. u terapiju uvodi glukokortikoide te nastupa poboljšanje, otekline na nožnim zglobovima se smanjuju kao i bolovi u istima. Također, više nema bolove u šakama i stopalima, a jedino zaostaju minimalni bolovi u ručnim zglobovima.

**Zaključak** Ovim radom želim podsjetiti da se arthritis može pojaviti uz sklopu policitemije vere i da na isti treba pomisliti, a glukokortikoidi mogu biti opcija liječenja.

**Ključne riječi:** arthritis, policitemija vera, liječenje

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## POLIARTRITIS, PANKREATITIS, PANIKULITIS (PPP) SINDROM – PRIKAZ SLUČAJA DVA BOLESNIKA

### POLYARTHRITIS, PANCREATITIS, PANNICULITIS (PPP) SYNDROME – REPORT OF TWO CASES

Diana Balen<sup>1</sup>, Sanja Stojasavljević<sup>2</sup>, Tomislav Nemčić<sup>1</sup>, Frane Grubišić<sup>1</sup>, Andrea Banić Stipetić<sup>3</sup>, Simeon Grazio<sup>1</sup>, Vesna Degoricija<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradarska cesta 29, 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradarska cesta 29, 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Poliklinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Velika Gorica, Matice hrvatske bb, Velika Gorica

<sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradarska cesta 29, 10000 Zagreb

Poliartritis, pankreatitis i panikulitis (PPP) sindrom vrlo je rijedak i do sada je u relevantnoj literaturi opisano svega 30 slučajeva.

40-godišnji bolesnik s anamnezom kroničnog pankreatitisa i trajnom hiperamilazemijom i amilazurijom hospitaliziran je u KBC Sestre milosrdnice u 8/2014 zbog otekline, bolova i crvenila nožnih i ručnih zglobova, pojedinih malih zglobova šaka i stopala, te desnog koljena. Po dijagnostičkog obradi (MSCT abdomena, MRCP) postavljena je dijagnoza akutnog pankreatitisa uz vrijednosti amilaze (plazma) od 8228 U/L (normala 23-91 U/L) te lipaze 22120 U/L (normala do 160 U/L). Zbog nakupine potkožnog masnog tkiva na lijevoj podlaktici i lijevoj peti učinjena je kirurška incizija, a histološki nalaz tkiva odgovarao je nekrozi. Navedeno se uklapalo u sliku PPP sindroma.

Uz imipenem, infuzije, nesteroidne antireumatike – NSAR (ibuprofen 1200-1600 mg/dan), nadoknadu ukupno 600 ml 20% humanih albumina, simptomatsku

terapiju, te niskomolekularni heparin u bolesnika je došlo do postupnog kliničkog, laboratorijskog i subjektivnog poboljšanja. Tijekom boravka u bolnici bolesnik je bio bez bolova u trbuhi, a hranjen je žučnom dijetom. Započeta fizikalna terapija na odjelu nastavljena je kod kuće, a u zadnjih jednu godinu provedena su 3 ciklusa ambulantne rehabilitacije, dominantno zbog bolova i kontrakture lijevog gležnja.

Akutizacija kroničnog pankreatitisa, iako rijetko, može se prezentirati poliartritisom kao prvim simptomom, uz razvoj upale potkožnog masnog tkiva, a bez abdominalnih tegoba. Nužno je prepoznati uzrok poliartritisa, koji ako se promptno ne liječi može biti fatalan, te izbjegći riskantnu terapiju glukokortikoidima i NSAR u protuupalnim dozama, inače neučinkovitima u slučaju PPP sindroma.

**Ključne riječi:** poliartritis, pankreatitis, panikulitis, sindrom

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## ANALIZA INDEKSA OŠTEĆENJA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

### ANALYSIS OF DAMAGE INDEX IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Felina Anić<sup>1</sup>, Marta Žuvić-Butorac<sup>2</sup>, Davor Štimac<sup>3</sup>, Srđan Novak<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Odjel reumatologije i kliničke imunologije KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

<sup>2</sup>Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci, Radmila Matejčić 2, 51000 Rijeka

<sup>3</sup>Zavod za gastroenterologiju, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

<sup>4</sup>Odjel reumatologije i kliničke imunologije, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

**Uvod** Sistemski eritemski lupus (SLE) je kronična autoimuna bolest koja zahvaća brojne organe i organske sistave. U procjeni težine SLE-a koristi se Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) indeks oštećenja. Navedeni indeks mjeri ireverzibilna oštećenja u bolesnika koja su nastupila nakon početka bolesti. Važnost indeksa oštećenja organa proizlazi iz činjenice da je rano oštećenje organa povezano s lošjom prognozom i povećanim mortalitetom.

**Ispitanici i metode** Presječno istraživanje obuhvatilo je 110 SLE bolesnika pregledanih na Odjelu u periodu od rujna do prosinca 2013. godine. U svih bolesnika težina bolesti određena je pomoću SLICC/ACR indeksa oštećenja, koji promatra ukupno 12 organskih sustava. Maksimalan ukupan broj bodova iznosi 47, a promjene se boduju neovisno o njihovom uzroku s time da moraju biti prisutne u trajanju od barem šest mjeseci.

**Rezultati** Analiza SLICC/ACR indeksa oštećenja prema organskim sustavima pokazala je najveću zastupljenost obilježja mišićno-koštanog i neuropsihijatrijskog sustava. Najučestalija pojedinačna obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja bila su osteoporozna s frakturom ili prijelomom kralješka i kranijalna ili periferna neuropatija. Potom je slijedila pojava katarakte, pleuralne fibroze i malignoma.

**Zaključak** U našoj skupini bolesnika zabilježena je najučestalija pojavnost osteoporoze s frakturom ili prijelomom kralješka. Pojava malignoma je detektirana kao peto najčešće zastupljeno obilježje SLICC/ACR indeksa oštećenja. Analiza SLICC/ACR indeksa oštećenja u našoj skupini bolesnika ne razlikuju se značajnije u odnosu na podatke iz svjetske literature.

**Ključne riječi:** sistemski eritemski lupus, indeks oštećenja, osteoporozna, maligna bolest

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## PANCITOPENIJA KAO POSLJEDICA LIJEČENJA NISKOM DOZOM METOTREKSATA U PACIJENTICE NA DIJALIZI S C-ANCA VASKULITISOM – PRIKAZ SLUČAJA

### PANCYTOPENIA INDUCED BY LOW-DOSE METHOTREXATE IN A PATIENT UNDERGOING HEMODIALYSIS FOR C-ANCA VASCULITIS – CASE REPORT

Ana Šavuk<sup>1</sup>, Ivan Durlen<sup>2</sup>, Mario Pehar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije, Matice hrvatske bb, 10410 Velika Gorica

<sup>2</sup>Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Mijelosupresija predstavlja značajnu nuspojavu liječenja metotreksatom (MTX). Kako je oštećenje bubrežne funkcije najvažniji rizični faktor za pojavu toksičnih učinaka uslijed liječenja MTX, tako su osobe na hemodializu osobito podložne razvoju nuspojava, čak i uslijed primjene niskih doza lijeka.

55-godišnja pacijentica s terminalnom fazom kronične bubrežne insuficijencije na trajnoj hemodializi uslijed c-ANCA vaskulitisa, dolazi zbog stomatitis i febrilnog stanja. Prije 20 dana u terapiju joj je bio uvedena MTX, u dozi od 7,5 mg jednom tjedno. Tegobe su počele neposredno s primjenom druge doze. U fizikalnom statusu su uočljive slabije prokrvljene koža i vidljive sluznice uz petehije, hipermija sluznice usne šupljine uz krvarenje i purulentni eksudat. U laboratorijskom nalazu prikaže se pancitopenija: L 0,8 x 10<sup>9</sup>/L (neut 43%), Hgb 102g/L, Trc 90x10<sup>9</sup>/L. S obzirom na navedeno, postavljena je sumnja na MTX inducirana mijelosupresiju.

Odmah po primitu uvedena je antibiotska terapija te faktor stimulacije granulocitnih kolonija uz isključivanje MTX-a. Među tim, bolesnica je i dalje bila visoko febrilna te je uveden i meropenem, dok su anemija i trombocitopenija korigirane transfuzijama trombocita i eritrocita. Tijekom boravka redovito su provođene dijalize. Uz navedene mjere liječenja, došlo je do regresije promjena na sluznici usne šupljine, a hematološki parametri dovedeni su unutar vrijednosti zabilježenih na prethodnim redovitim kontrolama.

Uvođenje niskih doza MTX-a u liječenju osoba na kroničnoj dijalizi treba započeti s oprezom. Smatramo kako je potrebno redovito praćenje te, ovisno o nalazima, individualno određivanje i prilagođavanje doze lijeka uz uzimanje u obzir mogućnost zamjene MTX-a nekim drugim, potencijalno manje toksičnim lijekom.

**Ključne riječi:** metotreksat, pancitopenija, vaskulitis, hemodializa

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## BOL U RAMENU KAO MANIFESTACIJA CERVIKOBRAHIJALNOG SINDROMA – NAŠE ISKUSTVO U ULTRAZVUČNOJ AMBULANTI

SHOULDER PAIN AS MANIFESTATION OF CERVICOBRACHIAL SYNDROM – OUR EXPERIENCE IN SONOGRAPHIC EXAMINATION

Maja Paar Puhovski<sup>1</sup>, Ksenija Maštrović Radončić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Sveti Duh 64, Zagreb, Hrvatska

**Uvod** Bol u ramenu jedan je od vodećih uzroka upućivanja bolesnika u ultrazvučnu (UZV) ambulantu lokomotornog sustava. Cilj rad je bio utvrditi učestalost cervikogene etiologije kao prezentacije sindroma bolnog ramena.

**Ispitanici i metode** U našoj UZV ambulantu u periodu od 1. siječnja do 1. kolovoza 2015. upućeno je 366 bolesnika zbog dijagnostičke obrade sindroma bolnog ramena. Kod svih bolesnika uzeta je anamneza, učinjen klinički, a potom i ultrazvučni pregled oba ramena. UZV pretraga učinjena je na standardni način u sjedećem položaju bolesnika korištenjem linearne sonde 5-10 MHz uređaja Sono Site Titan.

**Rezultati** U 53 (14,5%) bolesnika UZV pretragom nisu nađene patološke promjene zglobovnih struktura ramena, iako je klinički kod njih 24 (45,3%) bila prisutna kontraktura ramena. Većina ovih bolesnika osim боли u ramenu, navodila je i povremenu bol u vratnoj kralješnici sa širenjem ekstremitete te smetnje osjeta što je potvrđeno i kliničkim pregledom. U nekolicine je učinjena dodatna radiološka

i elektromioneurografska obrada kojom su nađene strukturne promjene cervikalne kralješnice i neuralnih struktura. Kod ostalih ustanovljena je u 57,4% kalcificirajuća tendinopatija, 15,9% tendinitis, 8,7%, a 7,9% kompletna ruptura tetiva, 4,1% burzitis, 2,2% Hill-Sachs-ova lezija, 2,2% osteoartritis te u 1,6% ruptura duge glave m. bicepsa brachii.

**Zaključak** Bol u ramenu može biti manifestacija različitih kliničkih stanja, najčešće sindroma bolnog ramena kao heterogene skupine bolesti, koja je i najvećim djelom ultrazvučno ustanovljena. U nezanemarivom broju bolesnika bol u ramenu uzrokovan cervikobrahijalnom etiologijom. Dijagnostički ultrazvuk ramena korisna je pretraga uz anamnezu i klinički pregled u diferencijalnoj dijagnostici boli u ramenu.

**Ključne riječi:** sindrom bolnog ramena, ultrazvučna dijagnostika, cervikobrahijalni sindrom

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## AHILOVA TETIVA - SVE ŠTO MOŽEMO VIDJETI SLIKOVNIM PRIKAZOM

ACHILLES TENDON - ALL THAT WE CAN SEE WITH DIAGNOSTIC IMAGING

Franka Jelavić-Kojić<sup>1</sup>, Natko Beck<sup>1</sup>, Sanja Baršić Ostožić<sup>1</sup>, Ksenija Maštrović Radončić<sup>2</sup>, Maja Paar Puhovski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Sv. Duh, Zavod za radiologiju, Sv. Duh 64, Zagreb

<sup>2</sup>Klinička bolnica Sv. Duh, Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Sv. Duh 64, Zagreb

Lezije Ahilove teitve se najčešće dogode u području locus minoris resistentiae- do 6cm od hvatišta za calcaneus.

Prikazujemo slikovnu analizu ultrazvučnih i nalaza magnetne rezonancije komparativno u traumatiziranih bolesnika, te bolesnika koji su pregledima pristupili nakon pregleda fizijatra sa problematikom izvanžlobnog reumatizma. Najčešće viđene promjene su paratenonitis, tendinitis, retrocalcanealni burzitis te insercijski tendinitis Ahilove teitve. Intrasubstancialne rupture longitudinalne orientacije, osobito kronične nalaze ponekad je teško interpretirati i razlikovati od dugotrajnih tendinoza čak i magnetnom rezonancijom. U posljednje je vrijeme u evaluaciji akutne

traume i tijeka cijeljenja tetine od dijagnostičke koristi ultrazvuk elastografija, a dopplerski se daju evaluirati i okolne eventualne lezije krvnih žila.

U procjeni anatomije i patologije Ahilove tetine ultrazvuk i dalje ostaje vrijedna prva metoda orientacije, uz korisnu dopunu pregleda doplerom i elastografskom procjenom. Magnetnom se rezonancijom dodatno evaluira opseg mogućih okolnih lezija koštano-zglobnog sustava

**Ključne riječi:** Ahilova tetiva, ultrazvuk, kolor-doppler, elastografija, magnetna rezonancija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## NAŠE ŠESTOGODIŠNJE ISKUSTVO U LIJEĆENJU REUMATOIDNOG ATRITISA JAK - INHIBITOROM TOFACITINIBOM

THE JAK INHIBITOR TOFACITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOIDE ARTHRITIS – OUR SIX YEARS EXPERIENCE

Ksenija Maštrović Radončić<sup>1</sup>, Maja Paar Puhovski<sup>1</sup>, Marinko Artuković<sup>2</sup>, Asja Stipić Marković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za fizičku medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Sveti Duh 64, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Odjel kliničke imunologije, reumatologije i pulmologije Klinike za unutrašnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Sveti Duh 64, Zagreb, Hrvatska

**Uvod** Citokini igraju ključnu ulogu u patogenezi reumatoидног artritisa (RA). Janus kinaza (JAK) inibitor djeluju na JAK-STAT signalni put unutar stanice modulirajući citokinski profil i upalu. Tofacitinib selektivno inhibira izoenzime JAK-1 i JAK-3 preko JAK-2 time inibirajući učinak više proupalnih citokina (TNF, IL-6 i dr), ali i reducirajući ekspresiju matriks metaloproteinaze (MMP) i interferonom (IFN) reguliranu ekspresiju gena u sinoviji bolesnika s RA.

**Ispitanici i metode** Osmero bolesnika s aktivnim RA u dob 27-75 godine s trajanjem bolesti 1-5 godina uključeno je godinu dana u kliničko ispitivanja 3. faze (A3921046), a pетеро од њих и daljnje pet godine (A3921024). Tofacitinib su uzimali oralno dva puta dnevno 10 mg uz stabilnu dozu MTX i folnu kiselinu, dok je tijekom ekstenzije studije MTX izostavljen. Praćena je aktivnost bolesti putem indeksa aktivnosti bolesti (DAS28, engl. Disease Activity

Score) i reaktanata aktivne faze upale (SE, CRP) te funkcionalnih indeksa (HAQ DI, SF-36, FACIT-F).

**Rezultati** Nakon godine dana kod svih je bolesnika DAS28 5.98, a CRP i SE su unutar normalnih granica. Tijekom sljedećih pet godina bolesnici su u remisiji (DAS28: 1.46-2.14; CRP

**Zaključak** U bolesnika s aktivnim RA i neadekvatnim odgovorom na MTX tofacitinib suprimira aktivnost bolesti te dovodi do značajnog kliničkog i funkcionalnog poboljšanja. Naše iskustvo u lijećenju bolesnika s umjernom do jakom aktivnosti RA tofacitinibom sukladno je iskustvima dobivenim u više istraživanja na velikom broju bolesnika. Tofacitinib predstavlja učinkovitu novu terapijsku opciju u lijećenju RA.

**Ključne riječi:** janus kinaza, tofacitinib, reumatoidni artritis

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## KOLIKO JE BOLAN TRETMAN UDARNIM VALOM /ESWT?

HOW PAINFUL IS EXTRACORPOREAL SHOCK-WAVE TREATMENT?

Ivica Fotez<sup>1</sup>, Božica Lanščak<sup>1</sup>, Ksenija Fabijanić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Opća bolnica Virovitica, Gajeva 21, 33000 Virovitica

**Uvod** Udarni val spada u nove tehnologije liječenja u fizikalnoj i rehabilitacijskoj medicini. Najčešće indikacije su: tretiranje tkiva manje biološke vrijednosti, tkiva slabije prokrvljenosti i tkiva smanjene metaboličke aktivnosti. Cilj ovog istraživanja je utvrditi kolika je bol kod bolesnika pri primjeni terapije udarnim valom?

**Ispitanici i metode** U istraživanje je bilo uključeno 125 (44 M i 81 Ž) ispitanika, ispitanici su zamoljeni da ispunjavaju upitnik, modificiranu VAS boli. ESWT sastojala se od 2 do 6 tretmana, f od 6 do 10 Hz, tlakom od 2 bara i 2000 udara.

**Rezultati** Od 125 ispitanika 69 (55.2%) imalo je tretman ramena, 16 (12.8%) lakta, 30 (24%) pete, 9 (7.2%) Achilove

tetive i jedan (0.8%) Mb. DeQuervain. Prosječna VAS kod prvog tretmana je 7.1, drugog 6.4, trećeg 6.0, četvrtog 5.9, petog 5.9 i šestog 5.6. Nakon ESWT 17 ispitanika je odgovorilo da je učinak vrlo dobar (13.6%), 45 dobar (36.0%), 43 zadovoljavajući (34.4%), a 20 loš (16.0%).

**Zaključak** prema VAS boli prosječna bol je 6.15, učinak terapije je dobar ili zadovoljavajući, isplati se pretrpjeti bol za vrijeme tretmana budući da je bol kasnije puno manja.

**Ključne riječi:** udarni val, VAS boli, učinak terapije

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## KVALITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U DVADESET BOLESNIKA S MUTILIRAJUĆIM PSORIJATIČNIM ARTRITISOM

QUALITATIVE ANALYSIS OF DERMATOGLYPHICS OF DIGITOPALMAR COMPLEX IN TWENTY ARTHRITIS MUTILANS MALE PATIENTS

Miljenko Cvjetičanin<sup>1</sup>, Zrinka Jajić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ordinacija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Do m zdravlja Ivanić Grad, Omladinska 25, Ivanić Grad

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Vinogradarska 29, Zagreb

**Uvod** Psorijatični artritis je upalna reumatska zglobna bolest udružena sa psorijazom. Ostale su mu kliničke značajke prisutnog spondilitisa ili asimetričnog sakroileitisa, daktilitis i entezitis, te ekstraartikuarne manifestacije, kao što su iritis i uretritis. PsA je kompleksan poremećaj kao posljedica međuigre genetičkih i vanjskih, te imunoloških čimbenika i vaskularnih promjena.

**Ispitanici i metode** Jednom od genetičkih metoda, kvalitativnom dermatoglifskom analizom istražene su relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji, te lukova na prstima i dlanovima u 20 bolesnika sa mutilirajućim psorijatičnim artritisom. Na dlanovima se bilježi postojanje šare u području tenara/I, II, III i IV interdigitalnog prostora te hipotenara. Kao kontrola poslužili su dermatogrami 200 fenotipski zdravih stanovnika Zagrebačke regije. Dijagnoza je postavljena na temelju CASPAR klasifikacijskih kriterija.

**Rezultati** Na desnoj šaci u odnosu na kontrolu, utvrđena je nešto povećana učestalost vrtloga na I, II, IV i V prstu a smanjena na II, ulnarnih petlji na II, a smanjena na I, III i IV prstu, radijalnih petlji povećana na III i IV, a smanjena na II, lukova nema. Na lijevoj šaci povećana učestalost vrtloga nađena je na I, IV i V prstu, smanjena na II i III, povećana ulnarnih petlji na II, a smanjena na I, IV i V prstu, radijalnih petlji povećana na III, a smanjena na I, IV i V ih nema, te lukovi ne postoje. Statistički značajne razlike prema kontroli nađene su lijevo na nivou rizika 0,0467, te desno-lijevo 0,0130.

**Zaključak** Iz dobivenih rezultata se može zaključiti kako dio gena koji utječe na pojavu mutilirajućeg psorijatičnog artritisa u muškaraca prati i njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža.

**Ključne riječi:** kvalitativna dermatoglifkska analiza, mutilirajući psorijatični artritis, muški spol

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## KVALITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U DVADEST BOLESNICA S OLIGOARTITIČNIM PSORIJATIČNIM ARTRITISOM

QUALITATIVE ANALYSIS OF DERMATOGLYPHICS OF DIGITOPALMAR COMPLEX IN TWENTY OLIGOARTICULAR FEMALE PSORIATIC ARTHRITS PATIENTS

Miljenko Cvjetičanin<sup>1</sup>, Zrinka Jajić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ordinacija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Do m zdravlja Ivanić Grad, Omladinska 25, Ivanić Grad

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Vinogradarska 29, Zagreb

**Uvod** Psorijatični artritis je upalna muskuloskeletna bolest povezana sa psorijazom. Zahvaća nekoliko komponenti: periferne zglobove, aksijalne zglobove uz daktilitis i entezitis. Prema Molllu i Wrightu, postoji pet kliničkih oblika bolesti: klasični, mutilirajući, poliartritis sličan reumatoidnom, oligoartritični i spondilitički tip. Etiološki su uključeni genetički, vanjski i imunološki čimbenici uz vaskularne promjene.

**Ispitanici i metode** Jednom od genetičkih metoda, kvalitativnom dermatoglifskom analizom, utvrđene su relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji te lukova na prstima i dlanovima u 20 bolesnica sa oligoartiričnim psorijatičnim artritisom. Na dlanovima se bilježi postojanje šare u području tenara/I, II, III i IV interdigitalnog prostora te te hipotenara. Kao kontrolu poslužili su otisci 178 fenotipski zdravih žena Zagrebačke regije. Dijagnoza je postavljena prema CASPAR klasifikacijskim kriterijima.

**Rezultati** Na desnoj šaci u odnosu na kontrolu, nađena je smanjena učestalost vrtloga na I, IV i V prstu, a na II i III ih uopće nema, povećana učestalost ulnarnih petlji na svih pet prstiju, smanjena radijalnih petlji na II prstu, te povećana lukova na I, II i III prstu. Na lijevoj šaci smanjena učestalost vrtloga na svih pet prstiju na I, II i IV prstu, smanjena radijalnih petlji na II, te povećana na III, dok ih na I, IV i V nema, te povećana lukova na svih pet prstiju. Statistički značajne razlike u frekvenciji Hi kvadrat test prema kontroli nađene su na nivou rizika desno 0,001, lijevo 0,0001, te lijevo-desno na nivou rizika od 0,0001.

**Zaključak** Iz navedenog se može zaključiti kako dio gena koji utječe na pojavu oligoartritičnog oblika psorijatičnog artritisa u žena prati njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža.

**Ključne riječi:** kvalitativna dermatoglifkska analiza, oligoartritični psorijatični artritis, ženski spol

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## KVALITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U DVADESET BOLESNIKA S KLASIČNIM PSORIJATIČNIM ARTRITISOM

QUALITATIVE ANALYSIS OF DERMATOGLYPHICS OF DIGITOPALMAR COMPLEX IN TWENTY CLASSICAL PSORIATIC ARTHRITIS MALE PATIENTS

Miljenko Cvjetičanin<sup>1</sup>, Zrinka Jajić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ordinacija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Do m zdravlja Ivanić Grad, Omladinska 25, Ivanić Grad

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Vinogradarska 29, Zagreb

**Uvod** Psorijatični artritis je upalna reumatska bolest udružena sa psorijazom. Karakteriziraju ga asimetrični oligoartritis ili poliartritis, asimetrična afekcija sakroiliakalnih zglobova, spondilitis te psorijatične promjene na koži i noktima. Postoji pet kliničkih oblika PsA, klasični, mutilirajući, poliartritis sličan reumatoidnom, oligoartritični i spondilitički. PsA je kompleksni poremećaj koji je posljedica međuigre višestrukih genetičkih i vanjskih utjecaja te imunoloških čimbenika i vaskularnih promjena.

**Ispitanici i metode** Jednom od genetičkih metoda, kvalitativnom dermatoglifskom analizom, istražene su relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji te lukova na prstima i dlanovima u 20 muškaraca s klasičnim oblikom bolesti. Na dlanovima se bilježi postojanje šare u području tenara i I, te II, III i IV interdigitalnog prostora te prisutnost aksijalnog triradijusa i šara na hipotenaru. Kao kontrola poslužili su otisci 200 fenotipski zdravih muškaraca Zagrebačke regije. Dijagnoza je postavljena na temelju CASPAR klasifikacijskih kriterija.

**Rezultati** Na desnoj šaci povećana učestalost vrtloga nađena je na I prstu, smanjena na II, povećana na III, IV i V, smanjena ulnarnih petlji na I, povećana na II, i smanjena na IV, a luka uopće nema. Na lijevoj šaci povećana je učestalost vrtloga na svih pet prstiju, ulnarnih petlji smanjena na I, III, IV i V, te smanjena radijalnih petlji na II prstu. Statistički značajne razlike u frekveniciji Hi kvadrat testa za prste nađene su na nivou rizika u odnosu na kontrolu 0, 0013 desno, 0, 0001 lijevo te ukupno desno-lijevo 0, 0001.

**Zaključak** Iz dobivenih rezultata se može zaključiti kako gena koji utječu na pojavu klasičnog psorijatičnog artritisa u muškaraca prati njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža

**Ključne riječi:** kvalitativna dermatoglifkska analiza, klasični oblik psorijatičnog artritisa, muški spol

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## PRIKAZ BOLESNICE SA HRONIČNIM SARKOIDOZNIM ARTRITISOM

CHRONIC SARCOID ARTHRITIS - CASE REPORT

Samir Mehmedagić<sup>1</sup>, Šida Kasumagić<sup>2</sup>, Ermin Ruščukić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Sarajevo. Klinika za kardiologiju, Odjel za reumatologiju. Sarajevo, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Kantonalna bolnica Zenica, Interni odjel, Zenica, Bosna i Hercegovina

Sarkoidoza je multisistemska bolest nepoznatog uzroka. Obično oboljevaju mlade, odrasle osobe. Bolest obično počinje akutno sa eritema nodosum, artritisom, lezijama očiju, radiografski se nađe asimptomatska bilateralna hilarna limfadenopatija ali i drugi organi također mogu biti zahvaćeni. Dijagnoza se postavlja klinički, radiografski te bronhoskopski. Artritis je u akutnoj fazi prisutan u velikom procentu a hronična forma artritisa je prisutna samo kod 02-1% oboljelih od sarkoidoze.

Prikazana je 55-godišnja žena koja već 15 godina ima sarkoidozu. Bolest počela naglo sa bolovima i oticanjem zglobova, eritema nodosum na potkoljenicama uz bilateralno hilarnu i medijastinalnu limfadenopatiju. Dijagnoza potvrđena CT-om te bronhoskopijom sa bronholavazom. Uključeni kortikosteroidi Prednisolon 10 mg kojeg je uzimala oko 5 godina i samoinicijativno isključila jer je bila dobro. Nakon pet godina bez terapije bolest se reaktivirala. Ponovno uključen Prednisolon 45 mg uz

postepenu redukciju doze do 10 mg kojeg uzima i sada. Unazad dvije godine počinje da se javlja prvo crvenilo i bol u području PIP zglobova desne šake a potom i otok istih zglobova unazad par mjeseci. Javlja se reumatologu nakon čega se urade RTG snimci šaka na kojima se nađu specifične promjene za sarkoidozu – ciste odnosno granulomi veličine 5-6 mm. S obzirom da je pacijentica cijelo vrijeme bila pod kortikosteroidnom terapijom a bolest je napredovala, u terapiju se uključi Methotrexat tbl 15 mg te se pacijentica sada prati.

Hronična forma sarkoidoze zglobova je izuzetno rijetka. Bolest napreduje i pored uključene kortikosteroidne terapije te je nekada neophodno uključiti i Methotrexat.

**Ključne riječi:** sarkoidoza, sarkoidoza zglobova, kortikosteroidi, metotreksat

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## PSORIJAZA KAO POSLJEDICA TERAPIJE ANTI-TNF LIJEKOVIMA - PRIKAZ BOLESNICE

### PSORIASIS AS OUTCOME OF THERAPY WITH ANTI-TNF AGENTS - CASE REPORT

Tatjana Kehler<sup>1</sup>, Gordana Laškarin<sup>1</sup>, Dražen Massari<sup>1</sup>, Anita Legović<sup>1</sup>, Marija Rogoznica<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Specijalna bolnica za rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma - Thalassotherapia-Opatija

<sup>2</sup>Dom zdravlja Primorsko-goranske županije

Biološka terapija, iako izrazito moćna u liječenju upalnih reumatskih bolesti, u rijetkim slučajevima povezuje se s nekim neželjenim učincima tzv. paradoksalni učinci. Tako su u literaturi opisani slučajevi psorijaziformnih promjena na koži, uveitisi te granulomatozne bolesti poput sarkoideze i Crohnove bolesti.

Ovim radom želimo prikazati slučaj bolesnice kojoj je u dvadesetosmoj godini života postavljena dijagnoza ankirozantnog spondilitisa, a od 2011. godine u terapiji ima biološku anti-TNF terapiju uz jako dobar učinak.

U proljeće 2014. uočila je promjene po koži dlanova i tabana koje su po dermatologu okarakterizirane kao pustulozna psorijaza. Budući da su promjene na koži dobro reagirale na lokalnu terapiju, te na činjenicu da se bolesnica

uz biološku terapiju dobro osjećala i obavljala aktivnosti svakodnevnog života bez poteskoća, odlučili smo da na stavi s započetom biološkom terapijom.

Prema podacima iz literature, kožne promjene koje su posljedica terapije anti-TNF agensima, u pravili su blaže forme i ne iziskuju prekid osnovne terapije. Do sada je opisan samo jedan slučaj težeg oblika, tj. psorizatiformna eksfolijativna eritrodermija izazvana golimumabom, koji je zahtjevao prekid terapije.

**Ključne riječi:** ankirozantni spondilitis, biološka terapija, pustulozna psorijaza

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## **SURADLJIVOST BOLESNIKA**

### PATIENT'S COMPLIANCE

Vesna Barbarić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Kao zdravstveni radnici često se susrećemo s problemima vezanima za nepridržavanje uputa i preporuka u liječenju bolesnika. Istraživanja pokazuju da manje od polovice bolesnika poštuje propisani način uzimanja terapije za kronične bolesti. Rezultati toga su ozbiljne posljedice kako za bolesnika, tako i za cijelokupni zdravstveni sustav. Uloga medicinske sestre je važna u strategiji za dobru suradljivost. Medicinske sestre rade na kontinuiranoj edukaciji

bolesnika i članova njihovih obitelji, poboljšanju komunikacije, dostupnosti informacija bolesnicima itd. Danas se ulažu veliki napor da bi se poboljšala suradljivost bolesnika, jer se na taj način može poboljšati uspjeh liječenja i unaprijediti zdravstvena skrb i kvaliteta života bolesnika.

**Ključne riječi:** suradljivost, edukacija, bolesnik

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## **NUSPOJAVE LIJEKOVA KAO UZROK NESURADLJIVOSTI BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM - PRIMJER METOTREKSATA**

### SIDE EFFECTS OF DRUGS AS A RESULT OF PATIENTS NONCOMPLIANCE – METHOTREXATE EXAMPLE

Perinka Dabić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

Nesuradljivost kroničnih bolesnika oboljelih od RA u većini slučajeva manifestira neuzimanjem lijekova i to najčešće zbog neprihvatljivih nuspojava lijeka-na primjeru MTX. Kao najčešći razlog neuzimanja MTX bolesnici navode nuspojave i to od strane GI (mučnina, povraćanje...). Statistike pokazuju da bolesnici prijavljuju nuspojave više od liječnika. RA bolesnici s blažim nuspojavama će nastaviti uzimati lijek, ili smanjiti dozu zbog čega će teže kontrolirati aktivnost bolesti, a kod onih kod kojih je suradljivost najlošija i do prekida terapije. Nuspojave MTX ne moraju uvijek biti povezane s većom dozom lijeka. Zbog toga je veoma važna dobra komunikacija na svim razinama kako bi bili pravilno informirani o načinu primjene, nuspojavama i njihovom značenju. Na taj se način povećava suradljivost bolesnika a time i uspješnost liječenja. Uz liječnika važnu ulogu imaju i medicinske sestre koje su neposredno angažirane u podjeli lijekova i nad njihovom primjenom i na taj način su češće u prilici

intervenirati. Dobra suradljivost bolesnika s RA u primjeni temeljnih lijekova(DMARD) veoma važna za terapijski učinak a time i kontrolu i ishod liječenja. Ukoliko bolesnici na biološkoj terapiji blokatorima TNF-alfa uz koje se primjenjuje MTX ne podnose lijek iz bilo kojeg razloga potrebno je ponuditi im mogućnost liječenja biološkom monoterapijom pri čemu je tocolizumab lijek izbora. Na kraju možemo reći da u liječenju naših bolesnika veoma važnu ulogu imaju i dobro educirane medicinske sestre, uz dobru komunikaciju mogu značajno pridonijeti informiranosti bolesnika s jedne strane a s druge strane uočiti na vrijeme nerazumijevanje i nepravilnosti kod uzimanja terapije, pa time biti od značajne a neki puta možda i od presudne pomoći kako bolesniku tako i liječniku na klinici.

**Ključne riječi:** nuspojave, nesuradljivost, metotreksat,

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**PRIKAZ PRIKAZ SLUČAJA- MULTIPLI MIJELOM I REUMATOIDNI ARTRITIS**

A CASE REPORT- MULTIPLE MYELOMA AND RHEUMATOID ARTHRITIS.

Rajna Pelivan<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradrska 29, 10 000 Zagreb

Bolesnica Š.B., rođena 1941. godine, radnica u mirovini, primljena je na liječenje radi dodatne dijagnostičke obrade, a zbog bolova u prsnim kralježnicama. Bolovi su se širili uzduž rebara u prednji dio prsnog koša, više lijevo, te i prema ramenima, a bili su prisutni u mirovanju pokretu, prilikom disanja, ali i noću. Jačina boli na vizualnoj analognoj skali je bila 9. Protiv bolova uzimala je per os kombinaciju tramadola i paracetamola. :

Bolesnica ima zglobne simptome u smislu reumatoidnog artritisa od 2007. godine, a unatrag 2 godine uzima sintetski antimalarik. Simptomi i znakovi reumatoidnog artritisa u zadnje vrijeme se nisu bitnije mijenjali. Šake su bile funkcionalno dobro, bez značajnijih bolova, otekli na i produljene jutarnje zakočenosti. Tijekom bolničkog

liječenja kod bolesnice je postavljena sumnja za nereumatsku etiologiju bolova u prsnim kralježnicama. Odgovarajućom dijagnostičkom obradom je postavljena dijagnoza multiplog mijeloma, te je premještena na odjel Hematologije.

Zaključno, u bolesnika u kojih imamo izražene bolove, a napose u lokalizacijama koje nisu tipične za određenu reumatsku bolest uvijek treba pomisliti na druge uzroke, među ostalima malignome, što je potvrđeno i kod ove bolesnice.

**Ključne riječi:** bol, multipli mijelom, reumatoidni artritis, dijagnoza.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**NJEGA TEŠKO OBOLJELIH PEDIJATRIJSKIH REUMATOLOŠKIH BOLESNIKA**

NURSING CARE OF COMPLEX PEDIATRIC RHEUMATIC PATIENTS

Danica Grgurić<sup>1</sup>, Slavica Ohnjec<sup>1</sup>, Serafina Barišić<sup>1</sup>, Vlasta Bastaić<sup>1</sup>, Zdenka Stipanović<sup>1</sup>, Jasna Belošević<sup>1</sup>, Željka Bolfan<sup>1</sup>, Franciska Cvetko<sup>1</sup>, Jasna Markušić<sup>1</sup><sup>1</sup> Zavod za imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

**Uvod** Zdravstvena njega teško oboljelih reumatoloških bolesnika oblik je zdravstvene zaštite u okviru koje se provode zdravstvene mjere sukladne specifičnim indikacijama. Veliku ulogu u pružanju zdravstvene njegi ima medicinska sestra, koja s posebnom pažnjom pristupa bolesnom djetetu imajući u vidu njegovu dob i poznavajući narav njegove osnovne bolesti.

**Ispitanici i metode** Analiza podataka iz medicinske dokumentacije teško oboljelih reumatoloških bolesnika liječenih u Zavodu za imunologiju reumatologiju i Zavodu za intenzivno liječenje djece, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb u periodu od 2009. do 2015. godine.

**Rezultati** U periodu od 2009. do 2015. godine u navedenim radilištima naše Klinike hospitalizirano je 9 teško bolesne djece s reumatskim bolestima: 2 sa sistemskim vaskulitism, 5 sa sistemskim eritemskim lupusom, lupus nefritisom i CNS vaskulitism te 2 s juvenilnim dermatomiozitom. Medicinske sestre Zavoda za imunologiju i reumatologiju obavljale su ili sudjelovale kod: intubacije

bolesnika, toalete dišnih puteva, postavljanja i održavanja centralnih venskih katetera, hemodialize i palzmafereze, enteralne prehrane, aplikacije parenteralne terapije, postavljanja nazogastričnih sondi te njegi kože u prevenciji dekubitusa. Medicinske sestre sudjelovale su i u psihičkoj pripremi bolesnika i članova njihove obitelji za invazivne postupke.

**Zaključak** Razvojem terapijskih opcija poboljšava se prognoza djece oboljele od teških reumatskih bolesti, čije liječenje postaje sve kompleksnije i zahtjeva sve veći angažman svih članova tima. Kako bi na adekvatan način sudjelovale u radu tima čiji su n eizostavni dio, medicinske sestre moraju kontinuirano stjecati nova znanja, kako u postupcima opće pedijatrijske njegi tako i u specifičnim postupcima vezanim uz njegu teških pedijatrijskih reumatoloških bolesnika.

**Ključne riječi:** reumatološke bolesti, pedijatrijski bolesnici

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## ULOGA MEDICINSKE SESTRE U EDUKACIJI OBOLJELIH OD REUMATOLOŠKIH BOLESTI

### NURSING ROLE IN EDUCATION OF PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Julijana Tenodi Maraković<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Reumatološke bolesti su dugotrajne, doživotne, dovode do smanjene mogućnosti svakodnevnog funkciranja i interakcije s okolinom, dovode do invalidnosti, a samim time smanjuju kvalitetu života. Nerijetke komplikacije reumatoloških bolesti dovode i do prijevremene smrtnosti bolesnika. Reumatološke bolesti se pojavljuju u sve ranijoj životnoj dobi, i sve je veći broj oboljelih. Stoga je nužno edukaciju osim prema bolesniku usmjeriti i prema obitelji, ali i zajednici, te ju prihvati kao jedan od oblika terapije. U tome važnu ulogu imaju medicinske sestre, kako na odjelima, tako i u dnevnim bolnicama, kroz razne pristupe

edukacije bolesnika (razne brošure, savjeti o izazovima u svakodnevnom životu, važnosti uzimanja lijekova i njihovim nuspojavama, izazovima u svakodnevnom životu, fizičkoj aktivnosti, pravilnoj prehrani, ublažavanju bolova, itd.) Jedino kontinuiranom edukacijom bolesnika, njihovih obitelji, i zajednice možemo utjecati na bolju informiranost i poboljšanje kvalitete života oboljelih od reumatoloških bolesti.

**Ključne riječi:** terapija, edukacija, reumatološke bolesti

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## TOALETA RANE U BOLESNIKA OBOLJELOG OD REUMATOIDNOG ARTRITISA - PRIKAZ SLUČAJA

### BANDAGING WOUNDS IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – A CASE REPORT

Marija Medved<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KBC-Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju -Rebro, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Reumatoidni artritis je sistemska bolest vezivnog tkiva u kojoj se, kod većine bolesnika, kliničke manifestacije ispoljavaju uglavnom ili skoro isključivo na perifernim zglobovima. U terminalnoj fazi nastaje fibrozna ili koštana ankiloza i deformacije zglobova. Prikazani bolesnik D.H. s dugogodišnjom dijagnozom RA (bolest započela kao JIA) koji je do sada liječen gotovo svim sredstvima temeljne terapije, uključivo i biološkim lijekom (adalimumab). Zbog pogoršanja osnovne bolesti, i razvoja otvorene rane (7/2015) u području medijalnog djela lijevog gležnja koja secernira i bolesnik se zaprima na bolničko ležanje. Cilj je postići 100% cijeljenje rane.

Bolesnik D.H. hospitalizira se 14.08.2015 na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju. Subjektivnom i objektivnom procjenom bolesnika utvrđena je potreba za zdravstvenom njegom (toaleta rane). U prvih pet dana : tuširanje rane 4-5 puta na dan, a potom 2 puta dnevno tijekom preostalih 5 dana boravka koristeći Plivasept pjenušavi 4,5% kožni antiseptik s klorheksidinom. Za ispiranje rane

korišten je Plivasept gluconate 0,05%, vodikov peroksid 3% i fiziološka otopina 0,9%, a okolna koža tretirana je neutralnom kremom. Prilikom ležanja bolesnika u krevetu nogu je bila na povišenom položaju, rana otvorena, a za vrijeme provođenja fizikalne terapije dva puta dnevno posat vremena rana se zatvarala koristeći se oblogom od Mercurichroma 1%.

Svakodnevnom toaletom rane tijekom hospitalizacije koristeći navedena sredstva došlo je do zatvaranja rane (oko 80%).

Zaključno, zajedničkim timskim radom medicinske sestre, fizioterapeuta, liječnika (reumatologa, traumatologa i ortopeda), angažmanom samog bolesnika i njegove obitelji došlo je do poboljšanja bolesnikova općeg stanja i do očekivanog zatvaranja rane (80%) na lijevom gležnju.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, timski rad, toaleta rane, zdravstvena njega

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## NAŠA ISKUSTVA U LIJEĆENJU BOLESNIKA BIOLOŠKOM TERAPIJOM

### OUR EXPERIENCE IN TREATMENT WITH BIOLOGICAL THERAPY

Marina Črnjarić Kalčić<sup>1</sup>, Sandra Matacin Peršić<sup>1</sup>, Ariela Žigman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Specijalna bolnica za rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma, Thalassotherapy-Opatija, M. Tita 188, Opatija

**Uvod** U našoj ustanovi biološkom terapijom liječi se nešto više od 200 bolesnika biološkom terapijom. Podjednako su zastupljeni svi oblici bioloških bolesti modificirajućih lijekova (biološki DMARD-ovi). Pacijenti koji boluju od upalnih reumatskih bolesti imaju povećan rizik za solidne tumore. Prema podacima iz registara pacijenti koji primaju antiTNF terapiju imaju jednaki rizik za solidne tumore kao i ostala populacija.

**Ispitanici i metode** Retrogradno smo analizirali podatke o pojavi malignih oboljenja u bolesnika na biološkoj terapiji liječenih u našoj bolnici.

**Rezultati** Prema našoj bazi podataka u dvije pacijentice s reumatoidnim artritom antiTNF terapija je uvedena nakon preboljelo g karcinoma kolona, odnosno karcinoma štitnjače. Tri su pacijentice razvile solidni tumor tijekom primjene antiTNF teapije. Dvoje pacijenata je obradi

zbog tumoroznih tvorbi na plućima za koji još nije potvrđeno da su maligne etiologije. Jedna je pacijentica s reumatoidnim artritisom i terapijom rituksimabom, razvila je višestruke bazocelurane karcinome kože u području leđa.

**Zaključak** Poznavajući mehanizam djelovanja biološke terapije opravdan je oprez u njenoj primjeni. Meta-analize ukazuju da pacijenti koji se liječe antiTNF terapijom imaju značajno povećan rizik za melanom kao i druge ne-melanomske tumore kože. Gledajući ukupan broj pacijenata koji se liječe biološkom terapijom, ta je pojava relativno rijetka i u skladu s podacima iz svjetskih registara.

**Ključne riječi:** biološka terapija, maligne bolesti, sigurnosni profil

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## POTREBE ZA BIOLOŠKOM MONOTERAPIJOM I ODABIR LIJEĆENJA

### MONOTHERAPY WITH BIOLOGIC DRUGS – TREATMENT STRATEGY

Marica Petričević<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KBC Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju. Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Obično se svi biološki lijekovi primjenjuju u kombinaciji s MTX ili nekim drugim sintetskim DMARD-om, a kada je to potrebno adalimumab, etanercept i tocilizumab mogu se primjeniti po monoterapijskom načelu. Bolesnici su na biološkoj monoterapiji zbog niza razloga, uključujući ne-podnošenje MTX/DMARD-a i lošu suradljivost. Biološku monoterapiju treba uzeti u obzir u sljedećoj populaciji reumatoloških bolesnika: 1. kontraindikacija na uzimanje MTX (npr. bolest pluća ili jetre) 2. bolesnici koji odbijaju uzeti MTX 3. bolesnici koji prestaju uzimati MTX radi nus pojava (bez obzira da li su obavijestili liječnike ili nisu) 4. ovisnici o alkoholu U slučaju potrebe za monoterapijom

postoje klinički dokazi da je tada tocilizumab lijek prvi izbora. Nisu svi biološki lijekovi jednakо učinkoviti u monoterapiji. tocilizumab blokadom IL-6R djeluje na različite patofiziološke procese. Lijek ima jasne i postojane učinke na kliničke pokazatelje, upalne biljege te aktivnost bolesti. Višestruka ispitivanja potvrđuju: učinkovitost tocilizumaba u biološkoj monoterapiji te dosljednu dugotrajnu sigurnost primjene.

**Ključne riječi:** biološka monoterapija, tocilizumab, klinički dokazi

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## BROJ HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA OBOLJELIH OD OSTEOARTRITISA TIJEKOM 6 MJESECI U KLINICI ZA REUMATSKE BOLESTI I REHABILITACIJU

NUMBER OF HOSPITALIZED PATIENTS SUFFERING FROM OSTEOARTHRITIS FOR 6 MONTHS IN A CLINIC FOR REUMATIC DISORDERS AND REHABILITATION

Ana Obidić

<sup>1</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

**Uvod** Indikacije za hospitalizaciju su : postaviti dijagnozu, rehabilitacija prije operacije , rehabilitacija nakon ugradnje endoproteza. Prema podacima WHO / Svjetske zdravstvene organizacije, oko 70% ljudi starijih od 65 godina na RTG snimci ima znakove osteoartritisa, a 40% ljudi starijih od 70 godina ima kliničku sliku osteoartritisa. Žene češće obolijevaju nakon 55 godine života,a muškarci u životnoj dobi nižoj od 45 godina češće nego žene. Osteoartritis se najčešće razvija na koljenu, kuku, šakama, slabinskoj kralježnici. Istraživanje pokazuje od kojeg osteoartritisa bolju, životnu dob, spol oboljelih.

**Ispitanici i metode** Obradili smo podatke o broju hospitaliziranih bolesnika zbog osteoartritisa na našoj klinici u razdoblju od 6 mjeseci (od 1.02. -31.07. 2015.) Podaci su prikupljeni ručno.

**Rezultati** Rezultat su pokazali da od 183 hospitalizirana bolesnika, 42 bolesnika ili 22,9 % otpada na oboljele od osteoartritisa. Češće obolijevaju žene, najčešći je OA koljena, nakon toga kuka. To je bolest starije životne dobi.

Najviše bolesnika je hospitalizirano zbog rehabilitacije, a zatim zbog dijagnostičke obrade.

**Zaključak** U razdoblju od 1.02.2015 – 31.07.2015. hospitalizirana su 183 bolesnika , od toga 42 oboljela od osteoartritisa , 7 muškaraca i 35 žena. Životna dob do 45g - nismo imali bolesnika, iznad 55 g bilo je 13 oboljelih, više od 65 g. bilo je 35 oboljelih. Po uputnim dg –ama bilo je 22 za rehabilitaciju i 20 za dijagnostičku obradu ili prvi dolazak. Rezultati pokazuju da je broj oboljelih veći kod starijih bolesnika, što je i razumljivo kad znamo da je osteoartritis karakterističan za stariju životnu dob. Također pokazuju da više obolijevaju žene nego muškarci, kao i da je najčešći OA koljena i to kod žena. Ustanovili smo da na ukupan broj hospitaliziranih bolesnika, 22,9 % otpada na oboljele od OA.

**Ključne riječi:** osteoartritis, ukupan broj hospitaliziranih bolesnika, starija životna dob

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## ZADOVOLJSTVO TIMSKIM RADOM U ZDRAVSTVU

TEAMWORK SATISFACTION IN HEALTHCARE

Nada Ivrlač<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KBC Zagreb - Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedска pomagala, Božidarevićeva 11, 10000 Zagreb

**Uvod** Postoje mnogi čimbenici koji utječu na zadovoljstvo radom u timu, poput količine posla, rokova, kontrola posla, percepcija timskog rada i ponašanje vođe tima.

**Ispitanici i metode** Istraživanje je provedeno tokom 2014. godine na prigodnom uzorku. Upitnik je pritom ispunilo 46 osoba. Ispitanici su pitani na kojem odjelu rade pri čemu se mogu podijeliti na dvije kategorije: odjel rehabilitacije i interne. Većinu ispitanika čine medicinske sestre (60,9%) i fizioterapeuti (32,6%).

**Rezultati** Ispitujući percepciju timskog rada u kojem rade, najveći broj ispitanika smatra kako radi u interdisciplinarnom timu (56,8%). Upitnik je također ispitivao stupanj zadovoljstva radom u timu u kojem ispitanici svakodnevno rade. Gledajući cjelokupni uzorak, zadovoljstvo je procijenjeno visokim te se za sva pitanja kreće na razini 4 o d 5. Zadovoljstvo timom je također provjeravano s obzirom na stupanj godina rada. Pokazalo se kako unutar zadovoljstva funkcioniranjem vlastitog tima postoji statistička

značajnost tako što su oni koji imaju najveći staž (preko 30 g) manje zadovoljni funkcioniranjem tima od onih s manje staža. Ispitanici smatraju da tim u kojem rade nije adekvatno zastupljen dovoljnim brojem članova te nije zastupljen stručnjacima različitog profila. Pokazuje se kako ispitanici na odjelu rehabilitacije u većoj mjeri otvoreno razgovaraju u slučajevima pogrešaka članova kako bi se poboljšala efikasnost od ispitanika na odjelu interne. Isti ispitanici u većoj mjeri iskazuju kako voditelj tima donosi odluke u slučajevima nesuglasica između članova od odjela interne.

**Zaključak** Ispitani zdravstveni profesionalci su većinom zadovoljni radom u timu, no svjesni su potreba za poboljšanjem same kohezije unutar grupe. Postoje značajne razlike u stavkama koje doprinose kvalitetnijem djelovanju tima.

**Ključne riječi:** timski rad, zdravstvo, zadovoljstvo radom

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**ISPITIVANJE PREOSJETLJIVOSTI NA LIJEKOVE**

## TESTING FOR DRUG HYPERSENSITIVITY

Svetlana Nogić-Ciprijan<sup>1</sup>, Marijana Križić-Erceg<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Na Zavodu za kliničku farmakologiju se provodi ispitivanje preosjetljivosti na lijekove i to u jednostruko slijepom testu ekspozicije, što znači da tijekom samog ispitivanja, ispitanik ne zna što dobiva – lijek ili placebo.

Najčešće se provode ispitivanja preosjetljivosti na: 1. opće anestetike i mišićne relaksanse 2. lokalne anestetike 3. jedne kontraste 4. peroralno ispitivanje preosjetljivosti - najčešće se ispituju antibiotici i analgetici, a po potrebi i drugi lijekovi Svaka od ovih vrsta ispitivanja preosjetljivosti ima svoj protokol tj. način provođenja te zahtjeva

od medicinske sestre provođenje različitih postupaka. Sva provedena ispitivanja preosjetljivosti na lijekove se planiraju individualno za svakog bolesnika na osnovu njegove prethodne anamneze preosjetljivosti na lijekove i pružaju veliku razinu sigurnosti za bolesnike tokom provođenja.

**Ključne riječi:** preosjetljivost na lijekove, ispitivanje, alergijska reakcija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**SINDROM IZGARANJA KOD ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA U RADU S REUMATOLOŠKIM PACIJENTIMA**

## BURNOUT SYNDROME IN HEALTH WORKERS IN DEALING WITH RHEUMATIC PATIENTS

Mateja Znika<sup>1</sup>, Jasmina Godinić<sup>2</sup><sup>1</sup> Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru, Županijska 50, 32000 Vukovar<sup>2</sup> KBC Sestre Milosrdnice, Vinogradarska 28, 10000 Zagreb

Bolnica kao radno mjesto često se tretira kao izazao vna i neizvjesna okolina za zdravstvene djelatnike. Suština rada zdravstvenog djelatnika s bolesnikom obuhvaća stvaranje kontakata, procjenu, planiranje i provođenje interventnih tehniku kako bi se poboljšalo njegovo stanje. Rad s osobama s reumatskim bolestima izuzetno je složen, težak i dugotrajan proces. Postavljeni ciljevi postižu se nakon dugog vremenskog perioda, a mali pomaci u poboljšanju općeg stanja oboljelih od kroničnih reumatskih bolesti nisu uvjek neposredno vidljivi u svakodnevnom radu.

To dovodi do bržeg zamaranja, gubitka motiviranosti za profesiju i frustriranosti zdravstvenog osoblja koje radi na ostvarivanju tih ciljeva. Time se ti zdravstveni djelatnici nalaze u nepovoljnijem položaju od svojih kolega koji rade s osobama s u čijem se radu rezultati jasnije i brže postižu i uočavaju. U interakciji čimbenika koji proizlaze iz težine posla i neodgovarajućih uvjeta zdravstveni djelatnici, osim

što gube interes za svoj rad i osobe s kojima rade, uspostavljaju drugačija socijalna vrednovanja, mijenjaju vlastita očekivanja.

Kod ovih osoba se može razviti trajno nezadovoljstvo, napetosti, umor, stres a sve to kao posljedica profesionalne preopterećenosti. Stres izazvan na radnom mjestu je jedan od najznačajnijih razloga koji vode do sagorijevanja, odnosno "burnouta".

Maslach (1976) ubraja se u najpoznatije istraživače „burnouta“ u SAD-u, podrazumijeva pod tim pojmom emocionalnu iscrpljenost, dehumanizaciju i smanjeno osobno ispunjenje u radu, koje se može javiti kod osoba koje rade iznad granica svojih mogućnosti u profesijama koje zahtijevaju neposredan rad s ljudima.

**Ključne riječi:** zdravstveni djelatnici, stres, sagorijevanje

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**USPOREDBA UČINKOVITOSTI FIZIOTERAPIJE KOD OSTEOARTRITISA I REUMATOIDNOG ARTRITISA**

## COMPARISON OF EFFICIENCY OF PHYSIOTHERAPY IN OSTEOARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Nevenka Rihtarić<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 11, 10000 Zagreb

**Uvod** Artritis su značajna skupina oboljenja, a prilog tome je podatak da gotovo svaki treći stanovnik Hrvatske, uključujući i djecu, pati od nekog oblika artritisa. Podjeljeni na upalne i degenerativne, artritis su okarakterizirani upalom, periartikularnim i artikularnim oštećenjem, a različiti po uzroku upale kojoj može prethoditi autoimuni poremećaj ili egzogeni faktori s utjecajem na biomehaniku zgloba s posljedično neravnomjernim trošenjem hrskavice sve do unutrašnjosti zgloba. Najučestalija forma artritisa je osteoartritis koljena (OA), slijedi ga reumatoidni oblik (RA), oba s procesima na čvrstim i mekim strukturama, smanjenom funkcijom donjih ekstremiteta i onesposobljenjem. Odmah po dijagnozi važno je započeti s liječenjem, fizikalno-prirodnim modalitetima primarno uz terapijske vježbe s ciljem smanjenja simptoma, uspostavljanja te održavanja maksimalne moguće funkcije zglobova.

**Ispitanici i metode** 15 ispitanika s OA i 15 s RA koljena, pohodili su 10-o dnevnu rehabilitaciju; terapijske vježbe te fizikalno prirodne modalitete u cilju smanjenja boli i

povrata funkcije. Mjereni su VAS, MMT i MOP prije i nakon terapije.

**Rezultati** Nakon terapije: VAS; statistički značajno manji u OA skupini (1.7,67; 2.4,93; p vrijednost=0,0001) i RA skupini (1.6,74; 2.3,40; p vrijednost=0,0003). MMT; značajno bolji u OA skupini (1.3,40; 2.4,13; p vrijednost=0,0017), nije značajan u RA skupini (1.3,93; 2.4,97; p vrijednost=0,0687). MOP; značajno veći u OA skupini (1.91,33; 2.106,33; p vrijednost=0,0429), nije značajan u RA skupini (1.103,33; 2.111,67; p vrijednost=0,1815).

**Zaključak** Smjer fizioterapije kod artritisa je restitucija funkcije samog zgloba kroz smanjenje boli, edema i jačanje muskulature primjenom terapijskih vježbi te prirodnih i fizikalnih čimbenika uz edukaciju sve do ostvarenja bližeg cilja.

**Ključne riječi:** osteoartritis, reumatoidni artritis, funkcija, fizioterapija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**FIZIOTERAPIJA OSTEOARTRITISA KUKA - PROBLEM SKRAĆENIH FLEKSORA**

## PHYSIOTHERAPY IN OSTEOARTHRITIS OF THE HIP - THE PROBLEM OF SHORTENED FLEXOR

Andreja Matijević<sup>1</sup>, Kristina Curiš<sup>1</sup>, Nikolina Žura<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

**Uvod** U bolesnika sa osteoartritisom kuka posljedično dolazi do skraćenja m. iliopsoasa i m. rectusa femorisa što uzr okuje poremećaj posture odnosno križobolju. Kada zdjelica izgubi pokretljivost ili se zbog skraćenih mišića nalazi u inklinaciji, reklinaciji ili rotaciji nastaje preveliko opterećenje za kralješnicu. Usljed ovakve patološke prilagodbe dolazi do funkcionalnog poremećaja m. iliopsoasa i m. rectusa femorisa. Cilj istraživanja bio je utvrditi da li postoji potreba za tretiranjem m. iliopsoasa i m. rectusa femorisa u bolesnika sa dijagnozom osteoartritisa kuka i lumbalnog bolnog sindroma.

**Ispitanici i metode** Istraživanje smo proveli u 30 bolesnika smještenih na odjelu Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju. U prvoj grupi bilo je 15 bolesnika koji su provodili standardne vježbe za kukove i kralješnicu, te elektroterapijske procedure. U drugoj grupi bilo je 15 bolesnika koji su uz provođenje standardnih vježbi i elektroterapijskih procedura imali i istezanje m. iliopsoasa i m. rectusa

femorisa. U istraživanju su promatrani sljedeći parametri: VAS boli, Schober, Thomayer, fleksija, ekstenzija, abdukcija, unutarnja i vanjska rotacija kuka. Mjerenje se provodilo na početku i na kraju terapije. Bolesnici su provodili terapiju 2X dnevno kroz 7 dana. Za procjenu smo koristili centimetarsku vrpcu, goniometar i kutomjer.

**Rezultati** Statistički značajno poboljšanje prema t-testu pronađeno je u smanjenju VAS boli u drugoj grupi (p=0,0037) i povećanje ekstenzije kuka u drugoj grupi (p=0,0002). U ostalim parametrima nije bilo statistički značajne razlike.

**Zaključak** Rezultati istraživanja ukazuju da istezanje m. iliopsoasa i m. rectusa femorisa dovode do smanjenja boli i funkcionalne nesposobnosti, stoga ovakav pristup može biti dopuna standardnim fizioterapijskim postupcima.

**Ključne riječi:** osteoartritis, lumbalni bolni sindrom, fizioterapija, m. iliopsoas, m. rectus femoris

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## KONTROLA BALANSA I RIZIK OD PADA KOD OSOBA S BILATERALNIM OSTEOARTRITISOM KOLJENA

### BALANCE CONTROL AND THE RISK OF FALLS IN PATIENTS WITH BILATERAL KNEE OSTEOARTHRITIS

Iva Lončarić<sup>1</sup>, Mateja Znika<sup>2</sup>, Lukrecija Jakšić<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedска pomagala, Klinički bolnički centar Zagreb, Božidarevićeva 11, 10000 Zagreb

<sup>2</sup> Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru, Županijska 50, 32 000 Vukovar

<sup>3</sup> Studij fizioterapije, Zdravstveno veleučilište, Mlinarska 38, 10 000 Zagreb

**Uvod** Kontrola balansa elementarna je vještina u aktivnostima svakodnevnog života, a rezultat je međusobne interakcije vestibularnog sustava, vida, propriocepције, mišićne snage i kognicije. Osteoartritis koljena (OA) uzrokuje artikularne i periartikularne promjene, smanjujući proprioceptivnu sposobnost te motoričku kontrolu uz povećan rizik od pada. Smanjena kontrola balansa može rezultirati fizičkim, psihološkim i socijalnim gubitkom, stoga je uz kliničku potrebitno provesti i kvantitativnu procjenu balansa pouzdanim testovima.

**Ispitanici i metode** Na 25 ispitanika, 68% žena i 32% muškaraca u dobi  $58 \pm 5,56$  godina s klinički dokazanim bilateralnim OA koljena i pripadajućom simptomatikom, bez pratećih bolesti te farmakoterapije s utjecajem na ravnotežu, provedena je procjena balansa i rizika od pada; Timed Up and Go test-om (TUG), Bergovom Saklom Balansa (BBS) te Tinetti Test-om (TT). Uz procjenu uzet je i podatak o prijašnjim padovima povezanih sa simptomatikom bolesti.

**Rezultati** TUG; 12% ispitanika izvodi u vremenu do 14 sekundi, dok ih 88% izvodi u vremenu od 14 do 20,10 sekundi što predstavlja smanjenu kontrolu balansa. Prema BBS; 4% (1) ispitanika ima nizak rizik od pada, 72% (18) srednji, dok 24% (6) ima visok rizik od pada. TT korelira s BBS-om uz rezultate; 4% (1) ispitanika ima nizak rizik od pada, 68% (17) srednji, a njih 28% (7) visok rizik od pada. Pad je prijavilo 36% (9) ispitanika.

**Zaključak** Osobe s OA koljena pate od smanjenja mobilnosti i samostalnosti s naglaskom na gubitak funkcije donjih ekstremiteta. Kvaliteta i aktivnost svakodnevnog života smanjena je usporedno padu kontrole balansa kao njegove integralne komponente. Padove i posljedične komplikacije moguće je spriječiti ukoliko se u rehabilitaciju integrira i plan intervencije usmjerjen na prevenciju, a temeljen na rezultatima procjene balansa.

**Ključne riječi:** osteoartritis koljena, kontrola balansa, rizik od pada

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## PRIMJENA MIOFASCIJALNIH TRETMANA KOD KOLAGENOZA

### APPLICATION OF MYOFASCIAL TREATMENTS IN COLLAGENOSES

Jadranka Brozd<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Privatna praksa fizikalne terapije Jadranka Brozd, Folnegovićeva ulica 1c, 10 000 Zagreb

**Uvod** Kolagenoze su grupa oboljenja koja nastaju kao posljedica difuznih promjena u vezivnom tkivu u organizmu pod utjecajem naslijednih čimbenika, antiga iz okoline i imunoloških poremećaja. Manifestiraju se gomilanjem kolagena u zahvaćenim tkivima i tjelesnim sustavima. Mechanizam nastanka je upala ili povreda koja skuplja fasciju smanjenjem elastičnosti i povećanim taloženjem kolagena. Rezultat su restrikcije, bol i difunkcionalna stanja. fascija kao vezivno tkivo, je mjesto taloženja kolagena kod oboljelih od kolagenoze s posljedicom na krvnim žilama. Restrikcije fascije na nivou respiratorne dijafragme i gornjeg toraksa utjecati će na funkciju svih unutarnjih organa. Tehnikom Miofascijalnog oslobođanja tretira se isključivo fascija. Terapeut pronalazi mjesto fascijalnih restrikcija na temelju anamneze, procjene posture klijenta i testovima. Pronađene fascijalne restrikcije tretiraju se hватом koji je vrlo blag, svega 3-5 g.

**Ispitanici i metode** Provedeno je istraživanje o učinku Miofascijalne tehnike oslobođanja na poboljšanje disanja i

funkcionalnosti temporomandibularnog zgoba i šaka. Napravljeno je 20 tretmana pri kojima se mjerila ekspanzija prsnog koša, opseg otvaranja usta, opseg pokreta ručnog zgoba i prstiju.

**Rezultati** Rezultati su pokazali povećanje ekspanzije prsnog koša za 3.5 cm. Opseg otvaranja usta se povećao za 8 mm uz eliminaciju boli. Opseg pokreta ručnog zgoba i prstiju šake se povećao uz 100%-tnu redukciju ulceracija i izrastanja noktiju.

**Zaključak** Veživno tkivo pogodeno difuznom sistemskom sklerozom subjekt je za tretiranje tehnikama miofascijalne relaksacije. Miofascijalnim tremanima možemo pomoći oboljelima od kolagenoze ne samo da spriječe progresiju bolesti već i da povećaju svoju pokretljivost i time olakšaju svakodnevnu skrb.

**Ključne riječi:** kolagenoze, fascije, miofascijalni tretmani

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## UČINAK RESPIRATORNE FIZIOTERAPIJE U BOLESNIKA OBOLJELIH OD ANKILORIZIRAJUĆEG SPONDILITISA

EFFICIENCY OF RESPIRATORY PHYSIOTHERAPY IN PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Nikolino Žura<sup>1</sup>, Andreja Matijević<sup>1</sup>, Kristina Curiš<sup>1</sup>, Marija Jovanovac<sup>1</sup>, Nadica Lakašić Žerjavić<sup>1</sup>, Porin Perić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KBC Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

**Uvod** U bolesnika oboljelih od ankirozantnog spondilitisa smanjuje se mobilnost prsnog koša a posljedično i plućna funkcija. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj kompleksnog fizioterapijskog tretmana na mobilnost prsnog koša i forsiranog ekspiracijskog volumena.

**Ispitanici i metode** Istraživanje je provedeno u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb u 30 bolesnika, prosječne životne dobi 41,04 ( $\pm 11,72$ ) godina. U svih je bolesnika na početku i na kraju desetodnevne fizioterapije izmjeren indeks disanja, te forsirani ekspiracijski volumen. Fizioterapijski program koji su proveli bolesnici oboljeli od ankirozantnog spondilitisa obuhvaćao je vježbe za poboljšanje gibljivosti kralješnice i korjenskih zglobova, respiratorični trening, te korekciju posture. Fizioterapija je provođena dva puta dnevno, a respiratorični trening svaka četiri sata.

**Rezultati** Inicijalno je indeks disanja prosječno mjerio 3,56 ( $\pm 2,0$ ) cm, a završno 4,32 ( $\pm 2,1$ ) cm. Forsirani je ekspiracijski volumen inicijalno mjerio 3308 ( $\pm 895,79$ ) mL, dok

je završno mjerio 3464 ( $\pm 942,02$ ) mL. Obradom rezultata utvrdili smo da je indeks disanja prosječno poboljšan za 0,76 cm izuzev u šest ispitanika sa ankirozom kostovertebralnih zglobova u kojih je na početku i na kraju mjerio 0. Forsirani ekspiracijski volumen prosječno je povećan za 150 mL u svih bolesnika.

**Zaključak** Po provedenoj fizioterapiji došlo je do poboljšanja u svih bolesnika, a što ukazuje na nužnost provođenja kompleksne fizioterapije s naglaskom na ciljani respiratorični trening, pa i u onih bolesnika sa uznapredovalim stadijem bolesti, te na potrebu spirometrijskog mjerjenja kao standarda fizioterapijske procjene kojom je moguće evaluirati utjecaj fizioterapije na respiratornu funkciju oboljelih osoba i kada je došlo do ankioze kostovertebralnih zglobova.

**Ključne riječi:** ankirozantni spondilitis, respiratorični trening, indeks disanja, forsirani ekspiracijski volumen

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## FUNKCIJA U REUMATOIDNOM ARTRITISU - VLASTITO ISKUSTVO

### FUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS - PERSONAL EXPERIENCE

Ljubica Žigman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H. Dunanta 1, 10000 Zagreb

Prije devet sam godina oboljela od reumatoidnog artritisa koji je dijagnosticiran u Klinici za reumatologiju KBC Sestre Milosrdnica u Zagrebu. Uz nesteroidne protuupalne lijekove, lijekove protiv bolova te uz alternativu (razni oblozi) izdržala sam do 2007. godine, kad sam dragovoljno p ristupila studiji za ispitivanje bioloških lijekova. Rezultati su bili dobri. Povukle su se otekline, bolovi smanjili, pokretljivost je postala bolja. Uglavnom ponovno sam dobro hodala. 2010. godine bolest se ponovno vratila, a od 2011. god. sam na terapiji biološkim lijekovima: adalimumab, potom etanercept, uz metotrek-sat i folnu kiselinu.

Prije 9 mjeseci prešla sam na RoActemru jednom mje- sečno intravenozno, a od kolovoza ove godine sam na istom lijeku, ali u boliku potkožne injekcije. Svake godine i to jedanput godišnje odlazim na stacionarnu medicinsku rehabilitaciju, redovito vježbam.

U pogledu funkcije i reumatoidnog artritisa ona za mene znači slijedeće: svakodnevno vježbanje, samostalno obavljanje osobne higijene i kućanskih poslova, nabavu (ruksak obavezno), hodanje barem sat vremena dnevno, druženje i obilazak familije (najčešće Rijeka) i druženje s priateljima, odlazak u kino, kazalište, muzeje.

Sve to uz nekad više ili manje poteškoća. Tokom dana se obavezno odmaram, ali jako osjećam i vremenske promjene. Što se tiče moje emocionalne domene, kao izraženom emotivcu svaka me tuga i briga za moje najmilije me do-dirne. Uz tabletu protiv bolova, nastojim pozitivno razmišljati, pojačam muziku (sve vrste) i tako se pokušam dovesti u normalu.

**Ključne riječi:** funkcija, artritis, reumatoidni bolesnik, iskustvo

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## PROCJENA FUNKCIJE U OSOBA S REUMATSKIM BOLESTIMA

### EVALUATION OF FUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Zoja Gnjidić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Poliklinika „Štambuk“, Zagreb

Funkcijski gledano, kod većine reumatskih bolesti radi se o progresivnoj bolesti, koja može dovesti do trajno narušene funkcije i progresije nesposobnosti te ovisnosti o tuđoj pomoći. Stoga se primjena upitnika za procjenu funkcijskog statusa smatra šestim vitalnim znakom i temelji se na procjeni aktivnosti svakodnevnog života.

Najčešće primjenjivani upitnik mjerena nesposobnosti ili uznapredovalosti bolesti upalne reumatske bolesti, kao reumatoïdnom artritisu, je HAQ (Health Assessment Questionnaire), a koriste se i modificirani i multidimenzionalni HAQ ,koji uključuje i psihološko stanje. U ranom reumatoidnom artritisu za procjenu funkcije koristi se i ROAD test . Upitnik za praćenje i procjenu samostalnosti je test po Barthelovoj.

Kod procjene funkcionalnog statusa bolesnika s anki-lozantnim spondilitisom (AS) koristimo BASFI upitnik (Bath ankylosing spondylitis functional index), dok Dougados funkcionalni indeks ima slabu dokazanost osjetljivosti za kratkoročne promjene.

Mjerenje pokretljivosti kralješnice testiramo mjerenjem centimetarskom trakom, goniometrom, inklinometrom ili spondilometrom. Od indeksa služimo se indeksom disanja, indeksom sagitalne gibljivosti vratne, prsne i slabinske kralješnice,zatim rotacije i laterofleksije. Procjenu pokretljivosti u AS mjerimo BASMI (Bath ankylosing spondylitis methrology index).

U psorijatičnom artritisu (PsA),za funkcionalnu procjenu služimo se HAQ-S indeksom, a za procjenu kvalitete života koristimo specifični instrument PsAQoL (PsA Quality of life).

Umor i njegov utjecaj na bolesnika s kroničnom reumatskom bolesti testiramo FACIT-F indeksom .

Zaključno, praćenje funkcije osoba s reumatskom bolesti je nezaobilazan dio načela dobre kliničke prakse s ciljem kvalitetnog liječenja i očuvanja kvalitete života bolesnika.

**Ključne riječi:** reumatske bolesti, testovi funkcije

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## MJERENJE AKTIVNOSTI BOLESTI U UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

### MEASUREMENT OF DISEASE ACTIVITY IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Tatjana Kehler<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Specijalna bolnica za liječenje i rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma - Thalassotherapia-Opatija; ul. M. Tita 188, Opatija

Upalne reumatske bolesti mogu relativno brzo rezultirati većim ili manjim stupnjem invalidnosti. U kliničkoj praksi primjenjujemo neke jednostavne i brze testove za određivanje aktivnosti bolesti. Jedan od indeksa u bolesnika s reumatoidnim artritism je DAS28 indeks (akronim od „Disease Activity Score“). U kalkulator se unose podaci o broju bolnih i otečenih zglobova, SE ili CRP, te bolesnikova procjena o aktivnosti bolesti. U bolesnika s ankirozantnim spondilitisom koristimo BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) . Unose se podaci o zamoru, bolovima u kralješnici i perifernim zglobovima, kvaliteti života ovisno o prethodno navedenim poteškoćama te jutarnjoj ukočenosti. Pokazao je

signifikantnu pouzdanost. Entenzitisi su karakteristična promjena za spondiloartritise, pa tako i za PsA, a na raspolaganju imamo nekoliko indeksa: LEI (6 mesta), SPARCC (18 mesta, skor 16), te MASES (13 mesta). Budući da upalne reumatske bolesti skraćuju životni vijek za 5 do 7 godina zbog prerane pojave aterosklerotskih promjena na krvnim žilama, troškovi liječenja tih bolesnika su visoki, od posebne je važnosti na vrijeme započeti liječiti.

**Ključne riječi:** upalne reumatske bolesti, aktivnost bolesti, indeksi aktivnosti bolesti

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## KVALITETA ŽIVOTA U BOLESNIKA OBOLJELIH OD UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI

### QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Iva Žagar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Uzroci mišićno koštanih oboljenja su raznoliki s obzirom na anatomska struktura ili patološki supstrat kao izvor boli, a većina terapijskih modaliteta je usmjerena na liječenje simptoma. Za procjenu boli se koriste jednodimenzionalne ljestvice npr. (vizualna analogna skala boli) ili multidimenzionalne ljestive ( npr. McGillov upitnik). Kronična mišićno koštana bol se ne smije promatrati samo kroz tjelesnu komponentu, već i emocionalnu.

Kvaliteta života definira se kao život dobre kvalitete ili zadovoljstvo životom, sreća ili bilo koja životna vrijednost u određenom trenutku. Za evaluaciju bolesnikove kvalitete života koriste se objektivni i validirani mjerni instrumenti ( generički upitnici koji se primjenju kod različitih grupa bolesnika neovisno o dijagnozi bolesti/nesposobnosti i bolest specifični upitnici koji su usmjereni na probleme povezane s određenom bolešću. Stupanj obrazovanja, obiteljska potpora, (ne )zaposlenost, trajanje bolesti i liječenja, suočavanje sa bolešću, te educiranost bolesnika

i obitelji su sve čim benici koji mogu utjecati na kvalitetu života.

Pokušali se postaviti poveznica između emocionalne domene kvalitete života i kronične mišićno koštane boli, depresija i tjeskoba definirane su kao najbolji neovisni prediktor kvalitete života kod bolesnika sa kroničnom mišićno-koštanom boli. Najčešća kronična mišićno koštana oboljenja, poput križobolje, artritisa i dr. povezana su sa smanjenjem kvalitete života u svim domenama.

Rano prepoznavanje i postavljanje dijagnoze, te pravovremeni početak liječenja preduvjeti su sprječavanje morfoloških promjena na strukturama mišićno koštanog sustava, smanjenja boli i poboljšanja funkcionalnog statusa što je povezano sa smanjenjem onesposoboljenosti i poboljšanjem kvalitete života bolesnika.

**Ključne riječi:** upalne reumatske bolesti, kvaliteta života, bol

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## "SMARTPHONE" APLIKACIJE ZA BOLESNIKE ZA SAMOPROČJENU FUNKCIJE I AKTIVNOSTI U UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

"SMARTPHONE" APPLICATIONS FOR PATIENTS FOR SELFASSESSMENT OF FUNCTION AND DISEASE ACTIVITY IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Frane Grubišić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Referentni centar za spondiloartritise, KBC Sestre Milosrdnice, Vinogradrska 29, 10000 Zagreb

Rano postavljanje dijagnoz e i početak liječenja glavni su preduvjet za očuvanje funkcije i smirivanje aktivnosti bolesti te poboljšanje kvalitete života.

Uspjehu konzervativnog liječenja svakako pridonosi i edukacija oboljelih i članova njihovih obitelji – od razgovora, preko odgovarajućih materijala o bolesti (npr. časopisi za bolesnike, knjižice, brošure) do elektronskih medija. Ovakav potonji način omogućuje bolju dostupnost instrumenata praćenja funkcije, aktivnosti bolesti i/ili kvalitete života bolesnicima koji se i samostalno mogu okušati u (pr)ocjeni njihove bolesti. Prema istraživanjima iz 2014. i 2015. godine razvidno je da većina intervjuiranih bolesnika smatra da bi oni sami mogli imati važniju ulogu u samoliječenju i samokontroli svoje bolesti i da bi bilo korisno razviti takve aplikacije. Kakav bi profil bolesnika mogao koristiti ovakve aplikacije?

Iako ne postoje strogi obrasci , nekoliko je istraživanja izdiferenciralo mogući profil njihovih korisnika: mlađa populacija oboljelih osoba, viši stupanj obrazovanja, bolja finansijska primanja, pozitivan stav prema aktivnijoj ulozi u samoliječenju, pristup smartphone-u sa mogućnošću primjene usluga kratkih poruka, elektronskog maila i interneta. Nadalje, bolesnici očekuju i jednostavniji format aplikacije i jednostavnu primjenu (razumljive upute za primjenu, razumljiva pitanja, kraće vrijeme primjene).

“Smartphone” aplikacije koje su dizajnirane za bolesnike sa upalnim reumatskim bolestima, najčešće reumatoidnim artritisom ili spondiloartritisom, mogu biti važan i uspješan instrument u procesu samoliječenja i samokontrole bolesti.

**Ključne riječi:** aplikacija, smartphone, funkcija, aktivnost bolesti, reumatska bolest

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## POBOLJŠANJE ISHODA LIJEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA KROZ BOLJU SURADLJIVOST, SLIJEDLJIVOST I PRIJAVU NUSPOJAVA

IMPROVING TREATMENT OUTCOME IN RHEUMATOID ARTHRITIS THROUGH BETTER COMPLIANCE, ADHERENCE AND REPORTING SIDE-EFFECTS

Simeon Grazio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradrska 29, 10000 Zagreb

Najvažniji problem u postizanju optimalnog ishoda liječenju reumatoidnog artritisa (RA) je da bolesnici ne primjenjuju lijekove onako kako je propisano.

Glavni prediktori loše suradljivosti u odnosu na uzimanje lijekova mogu biti povezani sa zdravstvenim sustavom, s liječenjem i sa samim pacijentom, a potonje može biti odluka samog pacijenta i/ili su prisutni neki nevoljni čimbenici.

Mnogi bolesnici s RA ne provode liječenje kako im je preporučio reumatolog. Prema nekim podacima nuspojave su razlog prestanka uzimanja metotreksta (MTX) u 72% pacijenata. Rezultati nekih radova ukazuju da više od četvrtine pacijenata nisu adherentni u odnosu na uzimanje bolest-modificirajućih lijekova tijekom liječenja biološkim lijekom. Prema preliminarnim rezultatima istraživanja (strukturirani anonimni upitnik) koje provodi Hrvatsko reumatološko društvo na dosadašnjem uzorku od 253 bolesnika s RA MTX ne uzima 16,6% bolesnika, a 32% ih ima nuspojave zbog uzimanja t og lijeka. Važno je istaknuti

da 18,6% bolesnika svom liječniku nije prijavilo nuspojave. Općenito, nuspojave lijekova su podcijenjene od strane liječnika u usporedbi s izvještavanjem od strane bolesnika. Odluka o liječenju i praćenje liječenja RA treba biti zajednički proces suradnje liječnika i bolesnika, a prvenstveno uključuje dobru komunikaciju reumatologa i pacijenta, kroz razumijevanje dijagnoze od strane pacijenta , slaganje oko ciljeva i plana liječenja, rješavanje zabrinutosti glede liječenja te uočavanje i rješavanje glavnih prepreka za zajedničku odluku o liječenju i praćenju liječenja.

Monoterapija biološkim lijekom opcija je liječenja za bolesnike kojima su kontraindicirani DMARDs-i, koji im uzrokuju nuspojave i koje predstavljaju potencijalnu poremećajući čimbenik u postizanju optimalnog ishoda liječenja.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, suradljivost, sljedljivost, nuspojave, ishod

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## PARENTERALNI OBLIK METOTREKSATA U LIJEĆENJU UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI

### PARENTERAL METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF THE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Frane Grubišić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Referentni centra za spondiloartritise, KBC Sestre Milosrdnice, Vinogradrska 29, 10 000 Zagreb

Metotreksat (MTX) pripada skupini lijekova koji mijenjuju tijek bolesti te predstavlja prvu liniju medikamentnog liječenja upalnih reumatskih bolesti, a osobito reumatoidnog artritisa (RA), psorijatičnog artritisa (PA), juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA). Ostale indikacije za primjenu metotreksata su teški oblici psorijaze i Chronova bolest (uvođenje u remisiju odraslih bolesnika koji su refraktorni na glukokortikoide).

Osim peroralnog oblika MTX, na tržištu postoje i parenteralni oblici-potkožni, intravenski i/ili intramuskularni i svaki se od navedenih oblika primjenjuje jedanput tjedno. U kontekstu liječenja prema cilju (engl. treat-to-target), za terapijski je uspjeh važna adherencija i perzistencija te motiviranost bolesnika za uzimanjem određenog lijeka. Zahvaljujući parenteralnom obliku MTX, i liječnici i bolesnici puno lakše prepoznaju njegove određene prednosti ili moguće nedostatke i na taj se način, u partnerskom

dijalogu, donosi terapijska odluka i ritam primjene lijeka. Potkožna primjena ebetreksata, prema rezultatima iz 2014. god., pokazala je poboljšanje funkcije i smanjenje aktivnosti RA, kao i bolji sigurnosti profil obzirom na gastrointestinalne nuspojave. Nadalje, parenteralni način primjene nudi sigurnu i učinkovitu alternativu za pacijente koji ne odgovaraju ili ne podnose peroralnu terapiju.

Budući da je kod reumatskih bolesnika posljednjih godina sve veći trend samostalne primjene pripravaka nakon odgovarajuće edukacije (npr. i MTX, ali i biološki lijekovi), ebetreksat predstavlja siguran oblik primjene lijeka koji ne zahtjeva posebno pripremljenu prostoriju niti dodatnu opremu.

**Ključne riječi:** metotreksat, bolest, reumatska, upalna

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## ULTRAZVUK POMOĆNI ILI JEDNAKOVRIJEDNI DIJAGNOSTIČKI ALAT - OSOBNO ISKUSTVO

### ULTRASOUND ADDITIONAL OR MAIN DIAGNOSTIC TOOL - PERSONAL EXPERIANCE

Nenad Horvat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Udruga remisija, udruga bolesnika s reumatoidnim artritidom, sličnim u srodnim bolestima, koji se liječe biološkom terapijom, Zagreb, Vinogradi 91

Od reumatoidnog artritisa (RA) bolujem 25 godina, a posljednjih 7,5 nalazim se na biološkoj terapiji. Preparat sa kojim sam počeo imao je takvo djelovanje da me je trenutno vratio u normalan život.

Nakon 5,5 godina, do proljeća ove godine, ovisno o količini angažmana tijekom dvotjednog ciklusa, 2-3 dana prije nove terapije, počinjao sam osjećati bolove, no nisam tome pridavao pažnju, jer kada angažmana nije bilo bolovi su izostali.

I onda se dogodila ta 7. godina uzimanja, kada je došao termin redovne revizije. Događala se svakodnevna jutarnja ukočenost u zglobovima prstiju na rukama, šake, desnog koljena, lijevog gležanja i to svaki dan bez obzira na novi šut terapije. Pripreme za reviziju obuhvaćaju prvenstveno krvne pretrage, koje su pokazivale fantastično dobre vrijednosti, niti povišena SE, niti CRP, leukociti nikad u zadnjih 15 godina niži, no ja sam javljaо bolove. Liječnik je odlučio da se učini dijagnostički ultrazvuk (UZV) na svim mjestima koje sam javljaо bolnima i na moje

zaprepaštenje, točno na tim mjestima UZV je pokazivao crvena bljeskove i cijela područja što je nedvojbeno ukazivalo na žarišta upale.

RA se ponovno pokazao kao bolest koja se kod oboljelog manifestira na način da subjektivno osjeća određene tegobe, a klinička slika (najosnovnija) ne upućuje na upalu. Tek upotrebom UZV dobiva se potvrda navoda pacijenta i potpuna slika stanja bolesti. Zaključak je da, čim pacijent javlja tegobe koje se ne bi mogle zaključiti temeljem krvne slike, čak niti vizualnog pregleda jer u tom trenutku jutarnja ukočenost više nije prisutna, neophodno je učiniti UZV pretragu, kako bi se nedvojbeno utvrdilo stanje bolesti i na vrijeme reagiralo. Naravno da to UZV čini jednim izuzetno moćnim i nikako pomoćnim, već jednakovrijednim alatom za dijagnostiku.

**Ključne riječi:** ultrazvuk, biološka terapija, dijagnostika, revizija

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## REUMATSKI BOLESNIK U TOPLICAMA

### RHEUMATIC PATIENT IN SPA

Goran Ivanišević<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Praška 2/III, 10000 Zagreb

Hrvatska je bogata lječilišnim mjestima u kojima djeluju specijalne bolnice i lječilišta za medicinsku rehabilitaciju. Reumatski bolesnici tradicionalno koriste prirodne ljekovite činitelje u spomenutim ustanovama.

Reumatski bolesnici, pored medikamentognog liječenja, u znatnoj mjeri koriste i različite nefarmakološke metode liječenja. Među potonjima su i prirodni ljekoviti činitelji: termomineralne vode, peloidi, naftalan i drugi.

Primjena termomineralnih voda, peloida, naftalana i drugih prirodnih ljekovitih činitelja ima povoljan učinak u reumatskih bolesnika.

Korištenje prirodnih ljekovitih činitelja je medicinski korisno u procesu prevencije, liječenja, produženog liječenja i rehabilitacije različitih reumatskih bolesti. Hrvatska je bogata lječilišnim mjestima u kojima se reumatski bolesnici u specijalnim bolnicama i lječilištima mogu dodatno nefarmakološki liječiti.

**Ključne riječi:** prirodni ljekoviti činitelji, reumatski bolesnici

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## PRAVA VRIJEDNOST BIOSLIČNOG INFILKSIMABA U LIJEĆENJU UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI – HRVATSKO ISKUSTVO

### THE REAL VALUE OF BIOSIMILAR INFILXIMAB IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES – CROATIAN EXPERIENCE

Branimir Anić<sup>1</sup>, Simeon Grazio<sup>2</sup>, Dušanka Martinović Kaliterna<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre Milosrdnice, Vinogradnska cesta 29, Zagreb

<sup>3</sup>Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Šoltanska 1, Split

Biološki lijekovi donijeli su značajan napredak u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Broj bolesnika na skupoj bio-loškoj terapiji neprestano raste, pa visoki troškovi liječenja značajno opterećuju zdravstveni sustav i ograničavaju dostupnost bioloških lijekova.

Već više od jedne godine u Hrvatskoj se primjenjuje prvi biosličan infliksimab u liječenju bolesnika u upalnim reumatskim bolestima i upalnim bolestima crijeva.

Infliksimab je monoklonsko protutijelo složene heterogene strukture s jedinstvenom tercijarnom i kvartarnom strukturu, koju je teško reproducirati. S obzirom da i male razlike u proizvodnom procesu mogu utjecati na biološku aktivnost, imunogeničnost i sigurnost biološkog lijeka, za kliničare je važno razumijevanje kvalitete i terapijske ekvivalencije biosličnog lijeka. Poznavanje koncepta biosličnosti i robusnog regulatornog procesa ocjene biosličnih lijekova od strane Europske agencije za lijekove (EMA) ključno je za njihovo prihvaćanje. Rezultati provedenih studija upućuju na barem jednaku učinkovitost

biosličnog infliksimaba u odnosu na izvorni lijek, a bez novih sigurnosnih signala.

Hrvatska je među prvim državama u Europi započela s rutinskom primjenom biosličnog infliksimaba u liječenju bolesnika s upalnim reumatskim bolestima i upalnim bolestima crijeva. U Hrvatskoj se više od stotinu pacijenata liječi biosličnim infliksimabom Inflectra®. Prva iskustva pokazala su da je biosličan infliksimab jednak siguran i učinkovit kao i izvorni infliksimab.

Biosličan infliksimab je terapijska alternativa izvornom infliksimabu. S obzirom da je cjenovno povoljniji od izvornog lijeka, biosličan infliksimab omogućuju bolju dostupnost biološke terapije i uštedu, uz jednaku kvalitetu liječenja.

**Ključne riječi:** biosličan, infliksimab, pristup zdravstvenoj skrbi, ušteda, reumatske bolesti

**Izjava o sukobu interesa:** autori u vezi s ovim radom izjavljuju da su članovi Savjetodavnog odbora i da su održali predavanja za farmaceutsku tvrtku Alvogen.

## KOMORBIDITETI U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM I PRIMJENA GLUKOKORTIKOIDA

### COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND USE OF GLUCOCORTICOIDS

Dušanka Martinović Kaliterna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju, KBC Split, Šoltanska ulica, 21000 Split

Pored osnovnog zbivanja na zglobovima reumatoidni artritis (RA) je povezan s oštećenjem brojnih organskih sistema. Prisutna je kardiovaskularna bolest, zati m metabolički i psihički poremećaji, osteoporiza, sklonost infekcijama i malignim zbivanjima. Glukokortikoidi (GK) su lijek koji se upješno rabi već desetljećima u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Kasnije dolazi do primjene lijekova koji mijenjaju tijek bolesti uključujući imunosupresivnu terapiju i citostatike te novije biološke lijekove. Zna se da GK smanjenjem upale reduciraju oštećenje zgloba ali dugotrajna primjena dovodi do brojnih neželjenih zbivanja. Pojedini komorbiditeti se razmatraju kao posljedica primjene GK jednako kao i kronične upale. Nema jednoobraznog stava o primjeni GK, ovisi o kojoj se bolesti radi i koji je terapijski cilj. Primjerice u bolestima poput sistemskog lupusa i reumatske polimialgije brzo smanjivanje doze može potaknuti relaps bolesti. Osnovni cilj liječenja bolesnika s RA je postići maksimalni terapijski učinak uz

valjanu kontrolu simptoma, organskih i struktturnih oštećenja i psihološke stabilnosti. Važno je da lno praćenje aktivnosti bolesti te prema potrebi izmjena terapije. Novi lijekovi, u prvom redu biološki imaju za cilj reducirati duljinu primjenu GK i na taj način prevenirati brojna oštećenja. Studija ACT-Alone je pokazala da doza GK može biti smanjena ili prekinuta u bolesnika liječenih tocilizumabom koji su postigli nisku aktivnost bolesti. Preko polovine ovih bolesnika (58.1%) prekinulo je GK nakon 20 tjdana, dok su u cijelosti isključili GK 4 tjdna kasnije uz održanu nisku aktivnost bolesti. Smanjenje kumulativne doze GK dugoročno smanjuje rizik infekcija i metaboličkih poremećaja te neosporno podiže kvalitetu života bolesnika.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, glukokortikoidi, komorbiditet, tocilizumab

**Izjava o sukobu interesa:** autorica u vezi s ovim radom izjavljuju da je članica Savjetodavnog odbora i da je održala predavanja za farmaceutsku tvrtku Roche.

## **SIGURNOST PRIMJENE TOCILIZUMABA - POTVRDA REZULTATA KLINIČKIH STUDIJA U ANALIZI PODATAKA IZ SVAKODNEVNE PRAKSE**

**SAFETY OF TOCILIZUMAB – CONFIRMATION THORUGH THE RESULTS OF CLINICAL STUDIES IN ANALYSING DATA FROM EVERYDAY PRACTICE**

Srđan Novak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Odjel za reumatologiju kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Tocilizumab je lijek koji se veže na IL-6 receptore i blokira učinke citokina IL-6 koji je odobren za primjenu u djece i odraslih s reumatoidnim artritism. U kliničkim ispitivanjima na velikom broju bolesnika tocilizumab je potvrdio svoju učinkovitost i sigurnost primjene. Profil sigurnosti primjene tocilizumaba u kombinaciji s metotreksatom te u monoterapiji definiran je na temelju nuspojava prikupljenih iz 5 većih randomiziranih kliničkih studija faze III. Kliničke studije imaju svoja ograničenja kao što su primjena lijeka u dobro kontroliranim uvjetima, ograničena upotreba konkomitantne terapije te ograničen broj pacijenata koji čine homogenu skupinu. Da bi u potpunosti upoznali profil mogućih nuspojava koji uključuje i rijetke nuspojave potrebno je praćenje nuspojava lijeka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Dugogodišnje praćenje nuspojava tocilizumaba u vidu spontanog prijavljivanja nuspojava tijekom postmarketinških studija, te prikupljanjem podataka

iz registara omogućilo je usporedbu podataka o sigurnosnom profilu tocilizumaba. Sigurnosni profil tocilizumaba temeljen na rezultatima kliničkih ispitivanja ne razlikuje se bitno od sigurnosnog profila zabilježenog u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Sigurnost primjene lijeka dodatno je potvrđena rezultatima studije u kojoj su uspoređivani intravenska i supkutana primjena lijeka (SUMMACTA studija) tijekom 97 tjedana praćenja. Uz dokaz o učinkovitosti lijeka rezultati su pokazali da je sigurnosni profil supkutanog oblika lijeka Roactemra stabilan i usporediv s intravenskim oblikom lijeka. Uz potvrđenu nisku imunogeničnost lijeka (0,8%) utvrđena je i sigurnost prelaska s intravenskog na supkutani oblik lijeka i obrnuto.

**Ključne riječi:** sigurnost, tocilizumab

**Izjava o sukobu interesa:** autor u vezi s ovim radom izjavljuju da je član Savjetodavnog odbora i da je održala predavanja za farmaceutsku tvrtku Roche.

## **PODUDARAJU LI SE CILJEVI/OČEKIVANJA LIJEČNIKA I BOLESNIKA U LIJEĆENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA?**

**ALIGNING PHYSICIAN GOALS AND PATIENT EXPECTATIONS IN MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Jadranka Morović-Vergles<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Av. G. Šuška 6, 10 000 Zagreb

Rana dijagnoza reumatoidnog artritisa (RA) i pravodobno učinkovito liječenje važni su za smirivanje upale i sprječavanje/zaustavljanje strukturalnih oštećenja te gubitka funkcije. Optimalno liječenje RA u obzir uzima izvanžglobne manifestacije, psihosocijalne aspekte (kvalitetu života, umor, depresiju, kognitivnu disfunkciju, radnu nesposobnost) i komorbiditet (kardiovaskularne bolesti, osteoporozu, bolesti pluća, infekcije, malignome).

Koji su ciljevi liječnika u liječenju bolesnika od RA? Postići i održavati stanje bez ili s minimalnom upalom, ne dozvoliti i/ili spriječiti progresiju destrukcije zglobova, održati kvalitetu života primjenom lijekova s najmanje nuspojava. Razlikuju li se liječnički ciljevi od bolesnikovih u liječenju? Na upit što očekuju od liječenja bolesnici uvijek odgovaraju: kvalitetu života.

Rezultati istraživanja upućuju da ciljevi liječnika i bolesnika nisu identični, ali se preklapaju. Bol, funkcionska sposobnost, ali i umor, dobro osjećanje, sposobnost za rad i

društveni život važni su bolesnicima. DMARDs su učinkoviti u suzbijanju boli i održavanju funkcionalne sposobnosti, ali su manje djelotvorni (i manje je podataka) na mentalne aspekte. Primjerice, na izrazit umor žali se 50-70% bolesnika od RA, a kad je upala i smirena mnogi se i dalje žale na teški umor.

Možemo li uskladiti bolesnikove i liječničke ciljeve u liječenju RA? Da, ako obratimo više pozornosti na bolesnikova izvješća, na ono što je bolesnicima važno u ishodu liječenja. U kontekstu zajedničkog odlučivanja (u partnerskom odnosu) važno je istaći da 1) liječnici trebaju postići i održavati stanje bez (ili s minimalnom) upale 2) da se bolesnikova globalna procjena

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, bol, umor, bolesnikova očekivanja

**Izjava o sukobu interesa:** autorica u vezi s ovim radom izjavljuju da je članica Savjetodavnog odbora i da je održala predavanja za farmaceutsku tvrtku Roche.

## BIOSIMILARS IN RHEUMATOLOGY – THE NORWEGIAN PERSPECTIVE

### BIOSLIČNI LIJEKOVI U REUMATOLOGIJI – NORVEŠKA PERSPEKTIVA

Tore K Kvien<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway

Norway was one of the first European countries to use the infliximab biosimilar CT-P13. The rheumatological world see an increasing interest in biosimilars which may provide good opportunities for better treatment for more people.

**Inequity in access bDMARDs** Several studies have highlighted that the burden of disease is worse in individuals with low versus high level of education. On a society level, gross domestic product (GDP) is inversely related to disease activity and inversely related to accessibility to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs).

**Norway's drug pricing system and biosimilars** An annual tender system was introduced in Norway several years ago for bDMARDs. Drug manufacturers submit a price to a committee, which then calculates the annual cost. Because cost constitutes an important factor in prescribing drugs given similar safety and efficacy, the infliximab biosimilar CT-P13 is the preferred bDMARD in Norway in 2015.

**Switching from reference product to biosimilars** The Norwegian government budgeted in 2014 €2.5 million to study

switching from Remicade to CT-P13 in the NOR-SWITCH non-inferiority study. Patients on stable Remicade treatment (for all 6 indications) were randomized to either a Remicade continuation group or a CT-P13 switch group with 12-month double-blind follow-up. The primary endpoint in the study is disease worsening. Enrollment was completed in June with 498 included patients.

**Summary** Accessibility to bDMARDs depends on the economic status. Introduction of the lower-cost CT-P13 may make bDMARDs available to more patients worldwide. Interchangeability is explored in the NOR-SWITCH trial.

**Key words:** infliximab, biosimilars, budget, rheumatic disease, Norway

**Declaration on conflict of interest:** The author received fees for speaking and/or consulting from AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Celltrion, Eli Lilly, Hospira, Merck-Serono, MSD, Novartis, Orion Pharma, Pfizer, Roche, Sandoz and UCB and received research funding to Diakonhjemmet Hospital from AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche and UCB.

# A

- Anić B. 72, 103, 104, 105, 129  
Anić F. 100, 109  
Antić D. 101  
Artuković M. 111

# B

- Babić - Naglić Đ. 96, 98, 100  
Babojelić D. 96  
Bajramović D. 30  
Bakula M. 103  
Balen D. 108  
Banić Stipetić A. 108  
Barbarić V. 115  
Barešić M. 103, 104, 105  
Barišić S. 116  
Baršić T. 97  
Baršić Ostojić S. 110  
Bastaić V. 116  
Batinić D. 103, 116  
Beck N. 110  
Bellando Randone S. 62  
Belošević J. 116  
Bičanić G. 52  
Bizzi E. 14  
Bobić Lucić L. 96  
Boljan Ž. 116  
Borić K. 84, 102  
Borovac J. 102  
Bosnić D. 105  
Božić I. 84, 102  
Brozd J. 122  
Budišin V. 108

# C

- Cerovec M. 105  
Crnogaća K. 52  
Curiš K. 121, 123  
Cvetko F. 116  
Cvjetičanin M. 112 (2x), 113  
Czirják L. 10

# Č

- Čikeš M. 102  
Črnjarić Kalčić M. 118  
Čulo Ivana M. 97, 102

# D

- Dabić P. 115  
Degoricija V. 108  
Dekleva V. 98  
Delimar D. 52  
Dizdraević A. 101  
Draženović J. 96  
Durlen I. 109

# F

- Fabijanić K. 111  
Fotez I. 106, 111  
Frković M. 99, 103, 104

# G

- Gnjidić Z. 124  
Godinić J. 120  
Golob M. 97, 102  
Grazio S. 36, 96, 97, 106, 108, 126, 129  
Grubišić F. 97, 106, 108, 126, 127  
Gudelj Gračanin A. 97, 102

# H

- Hajdarović-Đonlagic A. 101  
Horvat. N. 127

# I

- Ivanišević G. 128  
Ivrlač N. 119

# J

- Jajić Z. 112 (2x), 113  
Jakuš L. 122  
Jelavić-Kojić F. 110  
Jelušić M. 99, 103, 104  
Jovanovac M. 123  
Juraić M. 96

# K

- Kvien K.T. 131  
Karanović B. 105  
Kardum Ž. 66, 99  
Kasumagić Š. 107, 113  
Kehler T. 114, 125  
Kokanović G. 107  
Kolar Mitrović H. 98  
Kovačević I. 66  
Križić-Erceg M. 120  
Kronja M. 104  
Kujundžić Tiljak M. 98

# L

- Laktašić Žerjavić N. 18, 96, 98, 100, 123  
Lanščak B. 111  
Laškarin G. 114  
Legović A. 114  
Lodeta M. 98  
Lončarić I. 122

# M

- Malčić I. 103  
Mandić Cafuta N. 96  
Marasović Krstulović D. 84  
Marković I. 97, 102  
Markušić J. 116  
Martinović Kaliterna D. 24, 88, 102, 129  
Marunica-Karša J. 97  
Massari D. 114  
Maštrović Radončić K. 110, 111  
Matacin Peršić S. 118  
Matijević A. 121, 123  
Matucci Cerinic M. 62  
Mayer M. 72, 105  
Medved M. 117  
Mehmedagić S. 107, 113  
Milas-Ahić J. 66, 99  
Milošević D. 103  
Mitrović J. 75, 97, 102, 104  
Morović-Vergles J. 75, 97, 102, 104, 130  
Mulić E. 101  
Mulić-Baćić S. 101

# N

- Nekić M. 97  
Nemčić T. 108  
Nogić-Ciprijan S. 120  
Novak S. 80, 98, 100, 109, 130  
Novosel L. 30

# O

- Obidić A. 119  
Ohnjec S. 116

# P

- Paar Puhovski M. 110, 111  
Padjen I. 105  
Pehar M. 109  
Pelivan R. 116  
Perić D. 92  
Perić P. 92, 96, 98, 100, 101, 123  
Perić S. 99  
Perković D. 88

- Perković I. 100  
Pervan M. 92, 101  
Poljičanin A. 98  
Potočki K. 30, 1  
Prus V. 66, 99  
Prutki M. 101  
Pukšić S. 97, 102

# R

- Radić M. 24, 102  
Rihtarić N. 121  
Rogoznica M. 114  
Rosić D. 107  
Rukavina I. 104  
Ruščukić E. 113

# S

- Schnurrer-Luke-Vrbanić T. 46  
Sentić M. 105  
Skala Kavanagh H. 97, 106  
Sokolović Š. 107  
Sršen S. 99, 103, 104  
Stipanović Z. 116  
Stipić Marković A. 111  
Stojsavljević S. 108  
Sutić A. 97, 102

# Š

- Šalamon L. 97, 102  
Šapina M. 99  
Šavuk A. 109  
Štimac D. 100, 109

# T

- Tenodi Maraković J. 117  
Veledar D. 107  
Vujčić D. 99  
Vukojević N. 99

# Z

- Zekić T. 98  
Znika M. 120, 122

# Ž

- Žagar I. 96, 98, 100, 125  
Žigman A. 118  
Žigman L. 124  
Žura N. 96, 121, 123  
Žuvić-Butorac M. 100, 109

## SLOBODNE TEME

## KALCIFIKATI INTERVERTEBRALNOG DISKA U DJEČOJ DOBI S EKSTRUZIJOM I KOMPRESIJOM TORAKALNE MEDULE – PRIKAZ SLUČAJA

CALCIFIED DISK HERNIATION WITH COMPRESSION OF THORACIC SPINAL CORD IN A CHILD - A CASE REPORT

Danijela Veljković Vujaklija<sup>1</sup>, Slavica Kovačić<sup>1</sup>, Ivica Katić<sup>1</sup>, Jelena Radić Nišević<sup>1</sup>, Igor Prpić<sup>1</sup>, Damir Miletić<sup>1</sup>, Tea Schnurrer-Luke Vrbanić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

Kalcifikati intervertebralnog diska iznimno su rijetki u djece. Ovdje navodimo slučaj kalcificiranog intervertebralnog diska u dječoj dobi s ekstruzijom i kompresijom torakalne medule.

U djevojčice u dobi od jedanaest godina uz cjelovitu kliničku obradu, laboratorijske analize i lumbalnu punkciju, učinjeni su standardni radiogrami vratne i torakalne kralježnice, MSCT i MR torakalne kralježnice.

Djevojčica je primljena u bolnicu zbog meningizma, bojava u vratu i gornjem dijelu leđa. Kod prijema nije bilo drugih promjena u neurološkom statusu. Na učinjenim standardnim radiogramima vratne i torakalne kralježnice uočeni su kalcifikati u području diskalnih prostora segmenta T3-Th4 i Th4-Th5. MSCT presjecima kroz navedene segmente kralježnice potvrde se kalcifikati materijala diska s prikazom protruzije kalcificiranog diska u segmentu T3-Th4 uz sužen prednji subarahnoidalni prostor. Magnetskom rezonancijom uočava se centralna lijevostrana protruzija kalcificiranog diska s kompresijom medule u

segmentu Th3-Th4. U diferencijalno dijagnostičkoj obradi isključena je infekcija središnjeg živčanog sustava, hemoragijska dijateza, hormonski, metabolički i imunološki poremećaji. Testovi probira za tuberkuloznu infekciju bili su uredni.

Slikovni prikaz opisanog slučaja je tipičan uz jasan prikaz mogućih komplikacija. Terapija je konzervativna osim u slučaju postojanja mijelopatije s neurološkim simptomima kada je indiciran neurokirurški zahvat. Diferencijalno dijagnostički ističe se mogućnost metaboličkih/endokrinoških bolesti (hiperparatiroidizam, akromegalija, giht, pseudogijht, amiloidoza), tuberkuloza i ankilozirajući spondilitis. U djece se u svim do sada opisivanim slučajevima nije našla jasna etiologija promjena. Prognoza bolesti je dobra sa spontanom rezolucijom simptoma.

**Ključne riječi:** djeca, kalcifikati, intervertebralni disk, kralježnica

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

Bolesnicima<sup>†</sup> s visokim rizikom prijeloma kosti potrebno je više od antiresorptiva<sup>1,2</sup>



## NIJE DOVOLJNO ZAUSTAVITI GUBITAK KOŠTANE MASE - JEDINO FORSTEO® IZGRAĐUJE KOST<sup>3-5</sup>

Ženama u postmenopauzi s utvrđenom osteoporozom, u usporedbi s placebom, FORSTEO značajno smanjuje relativan rizik od.<sup>6</sup>

- Novih i višestrukih vertebralnih prijeloma
- Novih nevertebralnih prijeloma zbog krhkosti kosti

\*Starje žene ili one s najvećim rizikom od prijeloma..

1. Ensrud KE et al. Arch Intern Med 1997;157:2617-2624. 2. Gallagher JC et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:1583-1587. 3. Canalis E et al., N Engl J med 2007; 357:905-916. 4. Arlot M et al. J Bone Miner Res 2005; 20: 1244-1253. 5. McClung MR et al. Arch Intern Med. 2005; 165:1762-1768. 6. Neer RM et al. N Engl J med 2001; 344:1434-1441.

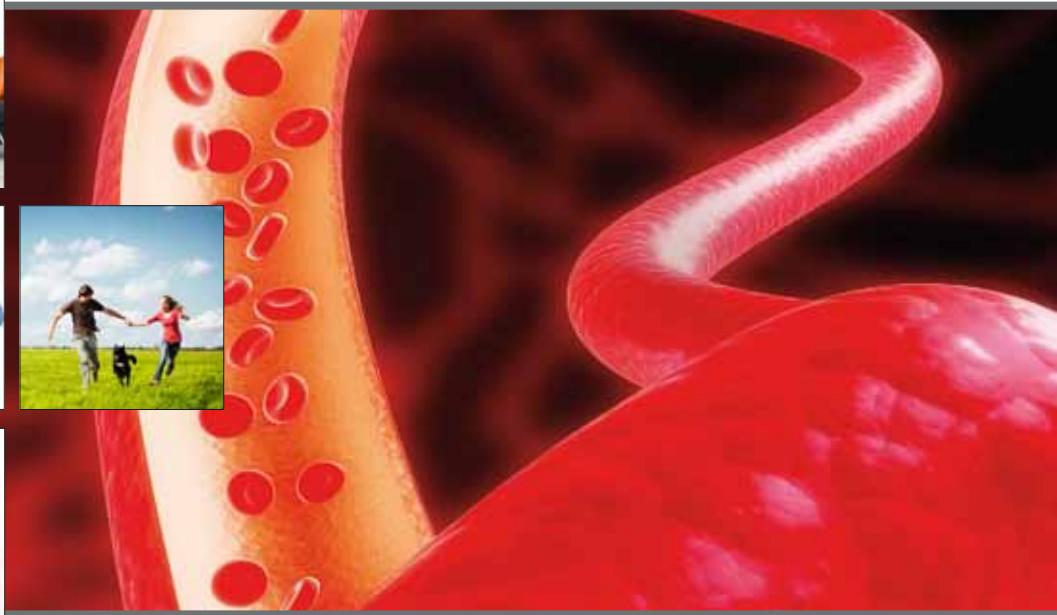
FORSTEO 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju u napunjenoj brzgalici Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida\*. Jedna napunjena brzgalica s 2,4 ml sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml). \*Teriparatid, rhPTH(1-34), koji je proizveden u E. coli tehnologijom rekombinantne DNK, istovjetan je sekvenci 34 N-terminalne aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona. Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: EU/1/03/247/001 Način i mjesto izdavanja lijeka: Lijek se izdaje na recept. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemska. Terapijske indikacije FORSTEO je indiciran u odraslih osoba. Liječenje osteoporozu u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma. U postmenopausalnih žena dokazano je značajno smanjenje incidencije vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, no ne i prijeloma kuka. Liječenje osteoporoze povezano s dugotrajnom terapijom sustavnim glukokortikoidima u žena i muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma. Kontraindikacije: preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari, trudnoća i dojenje, već postojeća hiperkalcemija, teško oštećenje bubrega, metaboličke bolesti kostiju, osim osteoporoze (uključujući hiperparatiroidizam i Pagetovu bolest kostiju), nerazjašnjeno povećanje koncentracije alkalne fosfataze, prethodna teleradioterapija ili brahiradioterapija skeleta, bolesnici s malignim bolestima skeleta ili koštanim metastazama moraju se isključiti iz terapije teriparatidom. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi: U bolesnika s normalnom razinom kalacija u krvi primjećen je blag i prolazni porast koncentracije serumskog kalacija nakon injekcije teriparatida. Vršne koncentracije kalija u serumu postaju se između 4 i 6 sati nakon primjene lijeka, a vraćaju se na početne vrijednosti 16-24 sata nakon svake doze teriparatida. Nije potrebno rutinski pratiti koncentraciju kalija tijekom liječenja. FORSTEO može malo povećati izlučivanje kalija mokraćom, no incidencija hiperkalciurije nije se razlikovala od one u bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali placebo. FORSTEO nije ispitivan u bolesnika s aktivnom urolitijazom. FORSTEO treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom urolitijazom. FORSTEO treba primjenjivati u bolesnika s aktivnom urolitijazom jer može dovesti do pogoršanja tog stanja. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima su u bolesnika koji su primali FORSTEO zabilježene izolirane epizode prolazne ortostatske hipotenzije. Potrebni je oprez u bolesnika s umjerjenim ili teškim oštećenjem bubrega. Ograničeni su iskustva primjene u populaciji mlađih odraslih bolesnika, uključujući žene u predmenopauzi. Liječenju u ovoj skupini bolesnika smje započeti samo ako korist jasno nadilazi rizike. Žene generativne dobi moraju koristiti djełotvorne metode kontracepcije tijekom primjene lijeka FORSTEO. Dode li do trudnoće, treba prekinuti primjenu lijeka FORSTEO. Nuspojave: Najčešće nuspojave u bolesnika koji su primali FORSTEO bile su mučnina, bol u udovima, glavobolja i omaglica. Nuspojave povezane s primjenom teriparatida u kliničkim ispitivanjima liječenja osteoporoze te nakon stavljanja lijeka u promet: porast tjelesne težine, srčani šum, porast alkalne fosfataze, srčani poremećaji (palpitacije, tahikardija), krvni poremećaji i poremećaji limfnog sustava (anemija), poremećaji probavnog sustava (mučnina, povraćanje, hijatalna hernija, gasterozofagealna refleksna bolest, hemoroidi), bubrežni poremećaji i poremećaji mokraćnog sustava (urinarna inkontinencija, poluiranjem, hitan nagon na mokrenje, nefrolitijaza), poremećaji kože i potkožnog tkiva (pojačano znojenje), poremećaji mišićno-koštanih sustava i vezivnog tkiva (bol u udovima, grčevi mišića, miglijja, artralgijski, grč/bol u ledjama), poremećaji metabolizma i prehrane (hiperkolesterolemija, hiperkalcemija, hiperuricemija), krvotilini poremećaji (hipotenzija), opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (umor, bol u prsim, astenija, blagi i prolazni događaji na mjestu davanja injekcije, uključujući bol, oticanje, eritem, lokalizirane podljeve, pruritis i manja krvarenja na mjestu davanja injekcije, eritem na mjestu davanja injekcije, reakcija na mjestu davanja injekcije, moguće alergijske reakcije kratko nakon davanja injekcije: akutna dispneja, oro/facijalni edem, generalizirana urtikarija, bol u prsim, edem, psihijatrijski poremećaji (depresija). Doziranje i način primjene: Preporučena doza lijeka FORSTEO iznosi 20 mikrograma danjut po dan. Ukupno trajanje liječenja lijekom FORSTEO smije iznositi najduže 24 mjeseca (vidjeti dio 4.4). 24-mjesečni ciklus liječenja lijekom FORSTEO ne smije se ponoviti tijekom života bolesnika. Sigurnost i djełotvornost lijeka FORSTEO u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. FORSTEO se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) niti u mlađih odraslih osoba s otvorenim epifizama. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku u skladu s podacima navedenim u sažetu opisa svojstava lijeka i odobrene upute o lijeku u Republici Hrvatskoj, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima („Narodne novine“ broj 43/2015). Datum revizije Sažetak opisa svojstava lijeka 04/2014.. SAMO ZDRAVSTVENE RADNIKE

Važno: informacija pripremljene samo za zdravstvene radnike. Lijek FORSTEO izdaje se na recept. Prije propisivanja lijeka FORSTEO molimo pročitate zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku. Detaljnije informacije o ovom lijeku i zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka možete dobiti u Predstavništu Eli Lilly (Suisse) S.A., te na web stranicama Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu> i Europske komisije: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>. EEFRT00113a, 29.4.2015



STVARAJUĆI NOVU KOST POMAŽE U BORBI

PROTIV NOVIH OSTEOPOROTIČNIH PRIJELOMA

**BEMER: FIZIKALNA TERAPIJA KRVNIH ŽILA – UČINKOVITA KOMPLEMENTARNA TERAPIJA**

- BOLESTI LOKOMOTORNIH ORGANA
- KRONIČNI , DEGENERATIVNI BOLESTI KOŠTANO-MIŠIĆNOG SUSTAVA
- BOL
- POREMEĆAJI CIRKULACIJE, ZALIHE KRVI
- KOMPLIKACIJE DIJABETESA
- U SLUČAJU MULTIPLE SKLEROZE

TERAPIJA BEMER MOŽE SE PRIMJENITI U LIJEČNIČKIM ORDINACIJAMA I U VLASTITOM DOMU. TRETIRAJTE SVOJE PACIJENTE FIZIKALNIM TERAPIJOM KRVNIH ŽILA – BEMER TERAPIJOM. NAKON PRETHODNOG DOGOVORA PRIKAZAT ĆEMO VAM PRIMJENU UREĐAJA I OSIGURAVAMO VAM MOGUĆNOST ISPROBAVANJA.

**MOŽE SE PRIMJENITI U SLUČAJU METALNIH, ELEKTRONIČKIH IMPLANTATA I U SLUČAJU GRAVIDNIH PACIJENATA.**

**BEMER Professional Set****Karakteristike**

- 10 razine intenziteta
- 3 unaprijed definiranih programa
- 9 slobodno kreiranih programa
- Dnevni program
- Noćni program
- Chip kartica modul čitač
- Chip kartica modul pisač (mogućnost spremanja vlastitih programa)
- Mogućnost ažuriranja softvera i funkcije