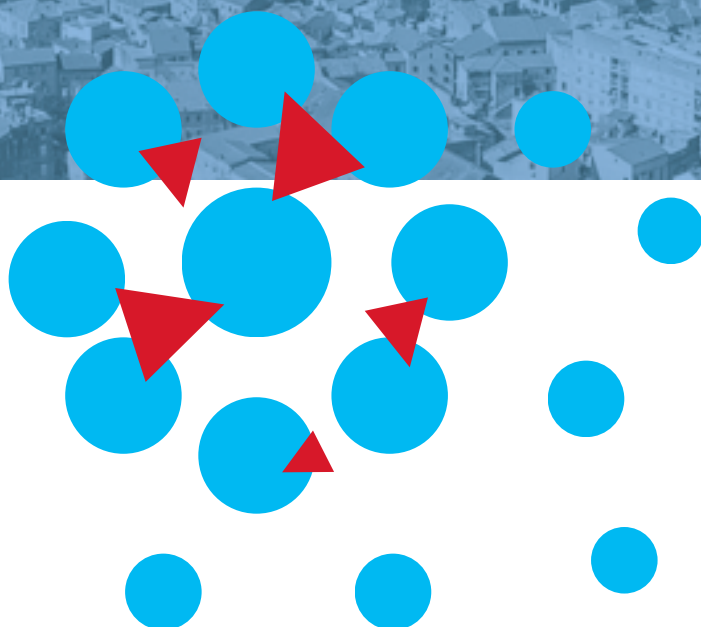


REUMATIZAM

Volumen 63

Suppl 1

Godina 2016.



XVIII. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Šibenik, hoteli Solaris
20.–23. listopada 2016.

**27. edukacijski tečaj i 1. sastanak
hrvatske udruge zdravstvenih profesionalaca
u reumatologiji i rehabilitaciji i EULAR**

Sastanak sekcije udruga bolesnika



www.hrd-kongres.org

UDK 616-002.77

ISSN 0374-1338

REUMATIZAM

Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Volumen 63, 2016

Izdavač / Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a, Zagreb

Glavni urednici / Editors-in-Chief

Drago Čop (od 1954. do 1963.),
Theodor Dürriegl (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 Vrbanić, Tonko Vlasko

Urednički savjet / Editorial Council

Božidar Ćurković, Theodor Dürriegl, Zoja Gnjidić, Andrija Kaštelan, Ladislav Krapac,
Želimir Maštrović, Zmago Turk

Adresa uredništva / Editorial address

REUMATIZAM

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

Lektor za hrvatski jezik / Croatian language editing

Branko Erdeljac

Lektor za engleski jezik / English language editing

Aleksandra Žmegač Horvat

Korektor / Proofreader

Danka Starčević

Grafički dizajn i slog / Graphic design and typesetting

Gredice, Zagreb

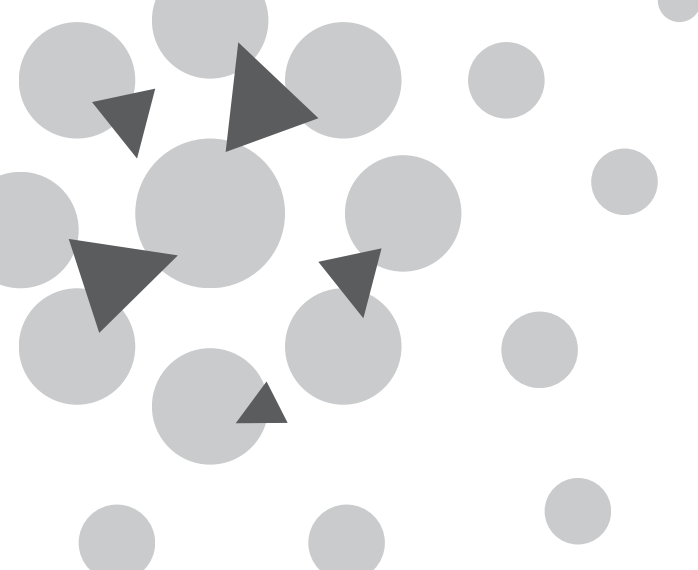
Tisak / Printing

Printera, Sveta Nedelja

Naklada / Circulation

600

Tiskanje dovršeno u listopadu 2016.



**XVIII. kongres
Hrvatskoga reumatološkog društva**

*Šibenik, hoteli Solaris
20.–23. listopada 2016.*

Predsjednik kongresa

Prof. dr. sc. Branimir Anić

Znanstveni i organizacijski odbor

Prof. dr. sc. Simeon Grazio – predsjednik

Prof. dr. sc. Srđan Novak

Doc. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić

Prim. dr. Mirna Sentić

Prim. dr. sc. Frane Grubišić

Dr. Nikolina Ljubičić Marković

Prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna

Dr. sc. Joško Mitrović

Doc. dr. sc. Miroslav Mayer

Prof. dr. sc. Jadranka Morović Vergles

Doc. dr. sc. Višnja Prus

Prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Prof. dr. sc. Tonko Vlák

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

osobita mi je čast i zadovoljstvo što Vas mogu pozdraviti kao sudionike na ovogodišnjem 18. kongresu našeg Hrvatskoga reumatološkog društva.

Hrvatsko reumatološko društvo stručno je društvo Hrvatskoga liječničkog zbora čija je osnovna zadaća unaprjeđenje reumatologije – stručno, znanstveno, edukacijsko i organizacijsko. Kongres je prigoda za prenošenje iskustava i usvajanje novih znanja. To je i prigoda za stvaranje stručnih veza, produbljivanje starih i stjecanje novih prijateljstava. Od prvog godišnjeg kongresa društva koji je održan 1999. godine u Zadru, svake se godine družimo s istim osnovnim ciljem – poboljšanje skrbi za reumatološke bolesnike. Mnogi snovi o idealnim ciljevima i ishodima liječenja reumatskih bolesnika, danas su postali stvarnost koju svakodnevno doživljavamo i proživljavamo. Svi dosadašnji organizatori naših godišnjih skupova mogu biti ponosni na svoja dostignuća u unaprjeđenju struke.

U ovogodišnji program uključena su znanstvena i stručna edukacijska predavanja. Počasno je predavanje posvećeno aksijalnim spondiloartropatijama i održat će ga prof. dr. sc. Simeon Grazio. U program Kongresa uključeni su i brojni radovi naših članova i gostiju kojima je cilj iznošenje vlastitih iskustava te kritička provjera rezultata. U godini posvećenoj borbi protiv boli jedna od dvije glavne teme posvećena je upravo problemu boli u reumatskim bolestima. S druge strane, uz 18. godišnjicu našeg kongresa čime naš kongres postaje „punoljetan“, druga je glavna tema o pedijatrijskim problemima prilagođena adultnim reumatolozima bila više nego prikladan izbor. Predavanja u organizaciji sponzora kongresa osvježit će naša znanja o terapijskim opcijama za reumatske bolesti te proširiti teorijska znanja o mehanizmima bolesti. Nazočnost uglednih stranih predavača koji su bili uključeni u temeljne i kliničke studije pridonosi neposrednosti u prijenosu znanja i iskustva. I ove će se godine održati ultrazvučna radionica u organizaciji naših međunarodno prepoznatih instruktora – radionica je prilika da se prvenstveno mlađi kolege upoznaju s osnovama dijagnostičke primjene ultrazvuka. Sekcija mladih reumatologa već je postala tradicionalnom i pruža priliku mlađim kolegama, napose specijalizantima, da pokažu vlastita dostignuća u dijagnostici i terapiji ali i u izvornim istraživanjima. Naročito smo ponosni na činjenicu da je u poster-sekciji svake godine sve više prijavljenih autora sa svojim radovima – ova je godina po tome najuspješnija. Konačno, i ove će se godine održati Reumatlon – trka za artritis – kojoj je osnovna ideja podići razinu osvještenosti o važnosti pravodobnog prepoznavanja i liječenja upalnih reumatskih bolesti

te isticanju da bolest nije prepreka za uključenje u svakodnevne aktivnosti u koje se svakako ubraja i bavljenje sportom. Značajnu ulogu u organizaciji Reumatlona imale su dobro organizirane udruge bolesnika.

Naša je struka zahtjevna – potrebno je trajno održavati i proširivati svoja znanja koja će se u praksi primijeniti. Optimalna primjena stručnih i znanstvenih spoznaja podrazumijeva timski rad koji uključuje različite vrste zdravstvenih profesionalaca – prvenstveno medicinskih sestara i fizioterapeuta, ali i bolesnika. Upravo stoga nastavit ćemo dobru praksu zajedničkih sastanaka i druženja u kojima će svi biti uključeni u rad kongresa.

U ime Upravnog odbora Hrvatskoga reumatološkog društva te znanstvenog i organizacijskog odbora Kongresa želim Vam dobrodošlicu na ovogodišnji kongres i veselim se našem druženju u provjereno ugodnom okružju.

*prof. dr. sc. Branimir Anić
predsjednik Kongresa*

Program / Programme

XVIII. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva	VII
27. edukacijski tečaj i 1. Sastanak hrvatske udruge zdravstvenih profesionalaca u reumatologiji i rehabilitaciji i EULAR	IX
Kongres HRD 2016. Sastanak sekcije udruga bolesnika	X

Pregledni radovi / Review papers

Predavanje u spomen Dragi Čopu / Drago Čop memorial lecture

Simeon Grazio

Klasifikacija i dijagnoza aksijalnih spondiloartritisa – povijest, sadašnje stanje i perspektive Classification and diagnosis of axial spondyloarthritides – history, present state, and perspectives	1
---	---

Melanie-Ivana Čulo, Jadranka Morović-Vergles

Etiologija i patogeneza boli u reumatskim bolestima Etiology and pathogenesis of pain in rheumatic diseases	18
---	----

Višnja Prus, Željka Kardum

Klinički entiteti i obilježja boli u bolesnika s reumatskim bolestima Clinical entities and characteristics of pain in patients with rheumatic diseases	23
---	----

Dušanka Martinović Kaliterna, Ivona Božić

Fibromialgija: je li to reumatska bolest? Fibromyalgia: Is it a rheumatic disease?	27
--	----

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Evaluacija boli i lokalno farmakološko liječenje boli u bolesnika s reumatskim bolestima Evaluation of pain and local pharmacological pain treatment in rheumatology	31
--	----

Simeon Grazio, Ines Doko

Sustavno farmakološko liječenje boli u reumatskim bolestima Systemic pharmacological treatment of pain in rheumatic disease	39
---	----

Ana Poljičanin, Tonko Vlak

Nefarmakološko liječenje boli u reumatskim bolestima Non-pharmacological pain management of rheumatic diseases	47
--	----

Lana Tambić Bukovac, Marija Perica

Juvenilni idiopatski artritis Juvenile idiopathic arthritis	53
---	----

Lovro Lamot, Miroslav Harjaček

Juvenilni spondiloartritis Juvenile spondyloarthritis	59
---	----

Alenka Gagro

Autoimunost i imunodeficijencije Autoimmunity and immunodeficiencies	66
--	----

Kristina Potočki, Dubravko Bairamović

Osobitosti radioloških pretraga u dječjoj dobi Radiological features in pediatric imaging	73
---	----

*Marija Jelušić, Marijan Frković***Vaskulitisi u dječjoj dobi**

Vasculitides in childhood 80

*Ivan Malčić***Reumatologija u pedijatrijskoj kardiologiji od fetalnog razdoblja do odrasle dobi**

– uloga fetalne ehokardiografije

Rheumatology in pediatric cardiology from fetal stage to adulthood – the role of fetal echocardiography 86

*Mandica Vidović, Miroslav Mayer***Važnost tranzicije u reumatološkoj skrbi**

The importance of transition in rheumatology 93

*Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić***Dijagnostički ultrazvuk muskuloskeletnog sustava u reumatologiji u Hrvatskoj**

– sadašnje stanje i nove perspektive

Diagnostic ultrasound of musculoskeletal system in rheumatology in Croatia – current status and new perspectives 99

Sažeci / Abstracts**Usmena priopćenja**

Oral communication 105

Posteri

Posters 115

Sponzorirani simpoziji

Sponsored symposia 132

Medicinske sestre-tehničari/fizioterapeuti

Allied health professionals 134

Udruge bolesnika

Patients' associations 142

Kazalo autora / Author's index

148

XVIII. KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Šibenik, hoteli Solaris, 20.–23. 10. 2016.

Četvrtak, 20. listopada 2016.

- 18,00 – 18,30 **Simpozij – Eli Lilly**
 18,30 – 19,00 **Simpozij – Pfizer**
 19,15 – 19,30 **Otvorenje kongresa**
 19,30 – 20,15 **Predavanje u spomen Drage Čopa**
Simeon Grazio: Klasifikacija i dijagnoza aksijalnih spondiloartritisa – povijest, sadašnje stanje i perspektive

Petak, 21. listopada 2016.

- 08,30 – 12,00 **Bol u reumatologiji** (moderatori: *Jadranka Morović-Vergles, Tonko Vlak*)
- 08,30 – 08,55 *Miroslav Mayer (KBC Zagreb):* Epidemiologija i značenje boli u reumatologiji
 08,55 – 09,20 *Melanie Ivana Čulo, Jadranka Morović Vergles (KB Dubrava):* Etiologija i patogeneza boli u reumatskim bolestima
 09,20 – 09,45 *Višnja Prus, Željka Kardum (KBC Osijek):* Klinički entiteti i obilježja boli u bolesnika s reumatskim bolestima
 09,45 – 10,10 *Dušanka Martinović Kaliterna, Ivona Božić (KBC Split):* Fibromijalgija – je li to reumatska bolest?
 10,10 – 10,30 **Stanka**
 10,30 – 10,55 *Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić (KBC Rijeka):* Evaluacija boli i lokalno farmakološko liječenje boli u bolesnika s reumatskim bolestima
 10,55 – 11,20 *Simeon Grazio, Ines Doko (KBC Sestre milosrdnice):* Sustavno farmakološko liječenje boli u reumatskim bolestima
 11,20 – 11,45 *Ana Poljičanin, Tonko Vlak (KBC Split):* Nefarmakološko liječenje boli u reumatskim bolestima
- 12,00 – 13,00 **Simpozij – Amgen**
 15,00 – 16,30 **Ultrazvučna radionica** (moderatori: *Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić, Tatjana Kehler, Miroslav Mayer*)
 16,45 – 18,15 **Razgledavanje postera** (moderatori: *Božidar Ćurković, Jasminka Milas-Ahić, Branimir Anić*)
 18,15 – 19,00 **Simpozij – Novartis**

Subota, 22. listopada 2016.

- 08,30 – 12,00 **Pedijatrijska reumatologija** (moderatori: *Mandica Vidović, Miroslav Mayer*)
- 08,30 – 08,50 *Lana Tambić-Bukovac, Marija Perica (Dječja bolnica Srebrnjak):* Juvenilni idiopatski artritis
 08,50 – 09,10 *Lovro Lamot, Miroslav Harjaček (KBC Sestre milosrdnice):* Juvenilni spondiloartritis
 09,10 – 09,30 *Alenka Gagro (Klinika za dječje bolesti, Zagreb):* Autoimunost i imunodeficijencije
 09,30 – 09,50 *Kristina Potočki, Dubravko Bairamović (KBC Zagreb):* Osobitosti radioloških pretraga u dječjoj dobi
 09,50 – 10,10 **Stanka**
 10,10 – 10,30 *Tadej Avčin (UKC Ljubljana, Slovenia):* SLE u dječjoj dobi
 10,30 – 10,50 *Marija Jelušić Dražić, Marijan Frković (KBC Zagreb):* Vaskulitisi u dječjoj dobi
 10,50 – 11,10 *Ivan Malčić (KBC Zagreb):* Reumatologija u pedijatrijskoj kardiologiji od fetalnog razdoblja do odrasle dobi – uloga fetalne ehokardiografije.

- 11,10 – 11,30 *Mandica Vidović, Miroslav Mayer (KBC Sestre milosrdnice, KBC Zagreb):* Važnost tranzicije u reumatološkoj skrbi
- 11,30 – 12,00 Odabrani sažeci za usmeno priopćenje (8 min.+2 min. rasprave)
Marija Perica i sur.: Tranzicija u reumatologiji – naša iskustva
Marijan Frković i sur.: Sistemski eritemski lupus u djece – retrospektivna studija u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb tijekom 25 godina
Lovro Lamot i sur.: Metilacija PTPN12 gena mogla bi utjecati na razvoj juvenilnog spondiloartritisa i predstavljati mjesto djelovanja novih terapijskih modaliteta
- 12,15 – 12,45 **Simpozij – Sandoz**
- 13,00 – 14,00 **REUMATLON** (HRD i Desetljeće kostiju i zglobova 2010.–2020. – Savez za mišićnokoštano zdravlje)
- 15,30 – 16,30 **Mlada reumatologija** (moderatori: *Felina Anić, Kate Borić*)
- Odabrani sažeci za usmena priopćenja (8 min. + 2 min. rasprave)
Karla Ištuk i sur.: Prekid biološke terapije nakon postizanja kliničke remisije u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom – iskustva referentnog centra za dječju i adolescentnu reumatologiju.
Saša Sršen i sur.: Epidemiološke značajke bolesnika oboljelih od purpura Henoch – Schoenlein liječenih u dva tercijarna centra u Hrvatskoj u desetogodišnjem razdoblju
Jelena Andrić i sur.: Uspješno liječenje digitalne ulceracije u bolesnice sa sistemskom sklerozom kombiniranom primjenom intravenskog iloprosta i hiperbarične oksigenoterapije
Mirna Reihl i sur.: Prikaz bolesnice s intermetatarzalnim burzitisom kao očitovanjem reumatoidnog artritisa
Ines Doko i sur.: Apsces m. psoasa kod liječenja tocilizumabom i malom dozom glukokortikoida – prikaz bolesnice s reumatoidnim artritismom
Ivana Erceg i sur.: Određivanje razine lijeka TNFa inhibitora i prisutnost protutijela na lijek u bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima u Splitsko-Dalmatinskoj županiji
- 17,00 – 18,15 **Slobodne teme** (moderatori: *Tea Schnurrer Luke Vrbanić, Joško Mitrović*)
- Odabrani sažeci za usmena priopćenja (8 min. + 2. min rasprave)
Gordana Laškarin i sur.: Izražaj citotoksičkog posrednika granulizina u bolesnika s osteoartritismom
Ana Gudelj Gračanin i sur.: Utječe li pušenje na aktivnost reumatoidnog artritisa?
Daniela Marasović Krstulović i sur.: Klinička obilježja bolesnika s HLA-B35 pozitivnim spondiloartritismom u Splitsko-Dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2005. do 2015. godine
Blerta Rexhepi et al.: Seronegative rheumatoid arthritis: case report
Frane Grubišić i sur.: Adalimumab u liječenju recidivirajućeg uveitisa u sklopu Behcetove bolesti – prikaz bolesnika
Roy Fleischmann et al.: Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited/no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: Phase 3 trial results
Mislav Radić i sur.: Stopa ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika s reumatoidnim artritismom – podaci iz Registra Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split
- 18,15 – 19,00 **Simpozij – MSD**

Nedjelja, 23. listopada 2016.

- 09,45 – 11,30 Sastanak Uredničkog odbora Reumatizma i sastanak Upravnog odbora HRD

Svršetak kongresa

27. EDUKACIJSKI TEČAJ

I 1. SASTANAK HRVATSKE UDRUGE ZDRAVSTVENIH PROFESIONALACA U REUMATOLOGIJI I REHABILITACIJI I EULAR

ORGANIZATOR:

Hrvatska udruga medicinskih sestara
Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji

Organizacijski i stručni odbor:
Vesna Barbarić, Julija Tenodi, Branka Rimac

Petak, 21. listopada 2016.

- 08,00 – 13,00 **Registracija**
- 09,15 – 09,25 **Otvaranje tečaja** – Vesna Barbarić
- 09,25 – 10,00 *Goran Šukara*: Bol u reumatologiji
- 10,00 – 10,15 *Rajna Pelivan, Dragica Đurđević*: Kronična mišićnokoštana bol u reumatoloških bolesnika
- 10,15 – 10,30 *Jagoda Jandrolić, Andreja Jakolić*: Bol
- 10,30 – 10,45 *Milena Pavič Nikolić*: Kako smanjiti bol zbog supkutane aplikacije bioloških lijekova?
- 10,45 – 11,00 *Eva Matijević, Ivka Blažević*: Utjecaj biološke terapije na bol bolesnika s reumatoidnim artritismom
- 11,00 – 11 15 *Marija Medved, Kata Babić, Antonija Kruhac, Nadica Laktašić-Žerjavić*: Uspješnost edukacije bolesnika o supkutanoj samoprimjeni bioloških lijekova u reumatskim bolestima
- 11,15 – 10,30 **Stanka**
- 11,30 – 11,45 *Nada Ivrlač, Danijela Golub*: Bol kao izazov u rehabilitaciji osoba s amputacijom
- 11,45 – 12,00 *Nokolino Žura, Nadica Laktašić-Žerjavić, Josip Draženović, Andreja Matijević*: Insomnia u kroničnoj križobolji
- 12,00 – 12,15 *Josip Draženović, Nokolino Žura, Ivan Jurak, Porin Perić, Marija Jovanovac*: Značaj duljine trajanja fizikalne terapije u liječenju kroničnih vertebralnih sindroma
- 12,55 – 12,30 *Franciska Cvetko, Danica Grgurić, Serafina Barišić, Vlasta Bastaić, Jasna Belošević, Željka Bolfan, Zdenka Stipanović, Slavica Ohnjec*: Uveitis u juvenilnom idiopatskom artritisu
- 12,30 – 12,45 *Danica Grgurić, Slavica Ohnjec, Serafina Barišić, Vlasta Bastaić, Zdenka Stipanović, Jasna Belošević, Franciska Cvetko*: Specifičnosti njege djece oboljelih od vaskulitisa liječenih u referentnom Centru za pedijatrijsku reumatologiju u posljednjih 15 godina
- 12,45 – 12,55 *Marica Petričević*: Organizacija rada ambulante za rani artritis/rane kolagenoze
- 12,55 – 13,05 *Danijela Blažević*: Uloga medicinske sestre u reumatološkoj dnevnoj bolnici
- 13,05 – 13,20 *Ivana Šelem, Sofija Pajur*: Uloga medicinske sestre u zbrinjavanju bolesnika koji boluju od hemofilije
- 13,00 – 14,00 **Rasprava i zaključci**
- 14,00 – 15,00 **Ručak**
- 15,00 – 15,15 *Verica Oreščanin*: Što nakon neučinkovitosti TNF switch-a?
- 15,15 – 15,30 *Vesna Barbarić*: Biološka monoterapija
- 15,30 – 15,45 *Iva Perčin*: Pušenje i biološka terapija
- 15,45 – 16,00 *Perinka Dabić*: Primjena glukokortikoida i ozbiljne nuspojave
- 16,00 – 16,15 *Sanda Franković, Božica Jurinec, Zvonimir Kralj*: Hrvatska udruga medicinskih sestara
- 15,00 – 16,40 **Stanka**
- 16,40 – 19,00 *Inka Miškulin*: Efikasna komunikacija – asertivno ponašanje
- 19,00 – 19,15 **Rasprava i zaključci**

Subota, 22. listopada 2016.

- 10,00 – 10,30 **Rasprava i zaključci**
10,30 – 11,30 **Godišnja skupština Društva**
13,00 – 14,00 **Reumatlon HRD** (HRD i Desetljeće kostiju i zglobova 2010.–2020. – Savez za mišićnokoštano zdravlje)
16,00 – 18,00 Sastanak s predstavnicom EULAR-a
Christina H. Opava: Predstavljanje EULAR-a
Vesna Barbarić: Predstavljanje novog društva „Labud“
Branka Rimac: Važnost udruživanja zdravstvenih profesionalaca „sveobuhvatna njega“

Nedjelja, 23. listopada 2016.

- 10,00 – 13,00 **Stručni izlet**

Kongres HRD 2016. SASTANAK SEKCIJE UDRUGA BOLESNIKA Šibenik, hoteli Solaris, 20.–23. 10. 2016.

Subota: 22. 10. 2016. god.

Moderatori: *Zoja Gnjidić, Nenad Horvat*

- 09,00 – 09,10 Pozdravna riječ: *Branimir Anić, Frane Grubišić*
09,10 – 09,25 *Tatjana Kehler:* Zašto upalne reumatološke bolesti bole?
09,25 – 09,40 *Dubravka Bobek:* Farmakološko liječenje boli – ima li mjesta opiofobiji?
09,40 – 09,55 *Zoja Gnjidić:* Kronična koštano-mišićna bol – simptom ili bolest?
09,55 – 10,10 *Jadranka Brozd:* Bol kod sistemske skleroze
10,10 – 10,30 **Stanka**

Moderatori: *Tatjana Kehler, Dubravka Bobek*

- 10,30 – 10,45 *Marin Petrić, Ivana Erceg, Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna:* Bol u reumatskim bolestima
10,45 – 11,00 *Nenad Horvat:* Volja kao mentalni sklop u borbi protiv boli kod RA
11,00 – 11,15 *Antun Andreić:* Zdravstvene dobrobiti Tai Chi Chuana, Qigonga – istraživanja
11,15 – 11,30 *Frane Grubišić, Ana Gudelj Gračanin:* Komunikacija bolesnik-reumatolog: temelj uspješnog liječenja
11,30 – 11,45 *Ana Gudelj Gračanin, Frane Grubišić, Ivan Marković, Iva Milivojević, Simeon Grazio, Jadranka Morović-Vergles:* Učinkovitost usmenog savjeta o prestanku pušenja kod bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa
11,45 – 12,00 *Simeon Grazio:* Liječenje bolesnika s reumatoidnim artritisom s fokusom na ishode liječenja bitne za bolesnike
12,00 – 12,15 **Rasprava i zaključci**
13,00 – 14,00 **Reumatlon HRD** (HRD i Desetljeće kostiju i zglobova 2010.–2020. – Savez za mišićnokoštano zdravlje)

Posteri

1. **Marija Perica**, Miroslav Mayer, Ivan Padjen, Mandica Vidović, Lovro Lamot, Miroslav Harjaček, Lana Tambić Bukovac
Tranzicija u reumatologiji – naša iskustva
 (Transition in rheumatology – our experience)
2. **Marijan Frković**, Emilija Hostička, Saša Sršen, Ivan Malčić, Kristina Potočki, Danko Milošević, Danica Batinić, Lana Tambić Bukovac, Ksenija Štekić Novački, Dubravko Bajramović, Ana Kozmar, Branko Malenica, Drago Batinić, Marija Jelušić
Sistemni eritemski lupus u djece – retrospektivna studija u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb tijekom 25 godina
 (Childhood onset systemic lupus erythematosus – retrospective study in Referral center for pediatric and adolescent rheumatology, Department of Pediatrics, University Hospital Center Zagreb over a period of 25 years)
3. **Lovro Lamot**, Fran Borovečki, Sanja Kapitanović, Kristina Gotovac, Mandica Vidović, Mirta Lamot, Edi Paleka Bosak, Miroslav Harjaček
Metilacija PTPN12 gena mogla bi utjecati na razvoj juvenilnog spondiloartritisa i predstavljati mjesto djelovanja novih terapijskih modaliteta
 (PTPN12 methylation could influence development of juvenile spondyloarthritis and serve as a target for new treatment options)
4. **Karla Ištuk**, Ika Birkić, Marijan Frković, Saša Sršen, Kristina Potočki, Ksenija Štekić Novački, Dubravko Bajramović, Marija Jalušić
Prekid biološke terapije nakon postizanja kliničke remisije u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom – iskustva referentnog centra za dječju i adolescentnu reumatologiju
 (Termination of biologics therapy after achieving clinical remission in patients with juvenile idiopathic arthritis – experience of referral centre for child and adolescent rheumatology)
5. **Saša Sršen**, Marijan Frković, Luka Stričević, Vitomir Metličić, Ivan Malčić, Marija Jelušić
Epidemiološke značajke bolesnika oboljelih od purpura Henoch – Schoenlein liječenih u dva tercijarna centra u Hrvatskoj u desetogodišnjem razdoblju
 (Epidemiological characteristics of patients treated due to Henoch – Schoenlein purpura in two tertiary centers in Croatia during period of 10 years)
6. **Jelena Andrić**, Ana Gudelj Gračanin, Melanie-Ivana Čulo, Joško Mitrović, Silva Pukšić, Lea Šalomon, Vinka Vukosav, Jadranka Morović-Vergles
Uspješno liječenje digitalne ulceracije u bolesnice sa sistemskom sklerozom kombiniranom primjenom intravenskog iloprost i hiperbarične oksigenoterapije
 (Successful treatment of digital ulceration in patient with systemic sclerosis with combination therapy of intravenous iloprost and hyperbaric oxygen therapy)
7. **Mirna Reihl**, Miroslav Mayer, Branimir Anić
Prikaz bolesnice s intermetatarzalnim burzitisom kao očitovanjem reumatoidnog artritisa
 (Case report of a patient with intermetatarsal bursitis as manifestation of rheumatoid arthritis)
8. **Ines Doko**, Simeon Grazio, Goran Štimac, Ivan Pezelj, Matej Mustapić, Hana Skala Kavanagh, Frane Grubišić
Apsces m. psoasa kod liječenja tocilizumabom i malom dozom glukokortikoida – prikaz bolesnice s reumatoidnim artritismom
 (Psoas abscess in the treatment with tocilizumab and small dose of glucocorticosteroids – a case report of patient with rheumatoid arthritis)
9. **Ivana Erceg**, Jure Aljinović, Dušanka Martinović Kaliterna, Ivanka Marinović, Daniela Marasović Krstulović, Mislav Radić, Dijana Perković, Katarina Borić
Određivanje razine lijeka TNFa inhibitora i prisutnost protutijela na lijek u bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima u Splitsko-dalmatinskoj županiji
 (Detection of TNF alpha inhibitor drug level and antibody presence in patients with chronic rheumatic diseases for Split-Dalmatia county)

10. **Gordana Laškarin**, Tatjana Kehler, Dražen Massari, Marin Dominović, Anita Legović, Marija Rogoznica, Viktor Peršić, Daniel Rukavina
Izražaj citotoksičkog posrednika granulizina u bolesnika s osteoartritisom
(Expression of cytotoxic mediator granulysin in patients with osteoarthritis)
11. **Ana Gudelj Gračanin**, Ivan Marković, Jadranka Morović-Vergles
Utječe li pušenje na aktivnost reumatoidnog artritisa?
(Does smoking affect rheumatoid arthritis activity?)
12. **Daniela Marasović Krstulović**, Zrinka Nikolić, Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna
Klinička obilježja bolesnika s HLA-B35 pozitivnim spondiloartritisom u Splitsko-Dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2005. do 2015. godine
(Clinical characteristics of patients with HLA-B35 positive spondyloarthritis in Split-Dalmatia county in period from 2005 to 2015)
13. **Blerta Rexhepi**, Sylejman Rexhepi, Vjollca Sahatçiu-Meka, Mjellma Rexhepi
Seronegative rheumatoid arthritis: case report
(Seronegativni reumatoidni artritis: prikaz bolesnika)
14. **Frane Grubišić**, Ivanka Petric Vicković, Simeon Grazio
Adalimumab u liječenju recidivirajućeg uveitisa u sklopu Behçetove bolesti – prikaz bolesnika
(Adalimumab in the treatment of relapsing uveitis in patient with Behçet disease – case report)
15. Roy Fleischmann, Tsutomu Takeuchi, Douglas Schlichting, William Macias, Terence Rooney, Sirel Gurbuz, Ivaylo Stoykov, Scott Beattie, Wen-Ling Kuo, M Schiff, **Andrei Petru Ghizdavescu (Non-author presenter)**
Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited/no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: Phase 3 trial results
(Baricitinib, metotreksat ili baricitinib plus metotreksat kod bolesnika s reumatoidnim artritisom u ranom stadiju koji su primili ograničenu terapiju/koji su bez terapije antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti: rezultati faze 3 ispitivanja)
16. Mislav Radić, Boško Jakšić, Matea Dragun, Ivona Božić, Katarina Borić, Daniela Marasović Krstulović, Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna
Stopa ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika s reumatoidnim artritisom – podaci iz registra Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split
(Drug retention rates of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis – data from the Register of rheumatology and clinical immunology Department of Clinical Hospital Centre Split)
17. **Marija Perica**, Mandica Vidović, Lovro Lamot, Miroslav Harjaček, Lana Tambić Bukovac
Prekid biološke terapije kod bolesnika koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), osmogodišnje iskustvo 2 centra
(Discontinuation of biologic therapy in JIA patients in Croatia, two centre – 8 year experience)
18. **Nastasia Čekada**, Marijan Frković, Saša Sršen, Tomislav Đapić, Igor Šmigovec, Kristina Potočki, Ksenija Štekić Novački, Dubravko Bajramović, Mihael Skerlev, Slobodna Murat Sušić, Karmela Husar, Marija Jelušić
Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO) i sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis, sindrom (SAPHO) – dvije prezentacije iste bolesti?
(Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosa, hyperostosis, osteitis syndrome (SAPHO) – two presentations of the same disease?)
19. **Lovro Lamot**, Fran Borovečki, Kristina Gotovac, Danka Grčević, Mandica Vidović, Mirta Lamot, Edi Paleka Bosak, Miroslav Harjaček
Integrativni multidisciplinarni pristup proučavanju mehanizama novootkrivene bolesti
(An integrative multidisciplinary approach for studying the mechanisms of newly discovered disease)
20. **Mirta Lamot**, Lovro Lamot, Mandica Vidović, Edi Paleka Bosak, Ivana Radoš, Miroslav Harjaček
Praktični način mjerenja topline prilikom procjene upale zgloba
(Practical approach to heat measurement in assessment of joint inflammation)
21. Mislav Radić, Matea Dragun, Boško Jakšić, Ivona Božić, Katarina Borić, Daniela Marasović Krstulović, Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna
Stopa ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom – podaci iz registra Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split
(Drug retention rates of biological therapy in patients with seronegative spondyloarthropathies – data from the Register of rheumatology and clinical immunology Department of Clinical Hospital Centre Split)

22. **Krešimir Rukavina**, Goran Šukara, Marko Barešić, Ana Kozmar, Branimir Anić
Važnost protutijela specifičnih za miozitime u svakodnevnoj reumatološkoj praksi
 (Importance of myositis – specific antibodies in day-to-day rheumatology practice)
23. Dubravka Bosnić, Miroslav Mayer, **Branimir Žarković**
IgG4-vezana bolest – prikazi slučajeva
 (IgG4-related disease – case reports)
24. **Mirna Reihl**, Marko Barešić, Mario Habek, Nenad Vukojević, Branimir Anić
Bolesnica s refraktornim oblikom Behçetove bolesti liječena infliximabom
 (Patient with refractory Behçets disease treated with infliximab)
25. Ljiljana Smiljanić Tomičević, **Darija Čubelić**, Ivan Pađen, Miroslav Mayer, Branimir Anić
Artritis kao očitovanje paraneoplastičnog sindroma u bolesnika starije dobi
 (Arthritis as a manifestation of paraneoplastic syndrome in the elderly)
26. Boris Karanović, Marko Barešić, **Krešimir Rukavina**, Luka Vučemilo, Branimir Anić
Diferencijalno-dijagnostički pristup bolesniku s granulomatoznom upalom glasnice
 (Diagnostic approach and differential diagnosis in a patient with granulomatous inflammation of a vocal cord)
27. **Petra Šimac**, Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Tomislav Filipović, Marin Petrić
Sjögrenov sindrom s pridruženim leukocitoklastičnim vaskulitisom, krioglobulinemijom i glomerulonefritisom
 (Sjögrens syndrome with leucocytoclastic vasculitis, cryoglobulinaemia and glomerulonephritis)
28. **Ivan Padjen**, Marijan Erceg, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Ranko Stevanović, Branimir Anić
Neuključivanje sistemskog eritemskog lupusa u obrasce za prijavu smrti lupusnih bolesnika – razmjer i prediktori
 (Non-inclusion of systemic lupus erythematosus in death certificates of lupus patients – its extent and predictors)
29. Peter Taylor, Edward Keystone, Désirée van der Heijde, Yoshiya Tanaka, Taeko Ishii, K ahaku Emoto, Lili Yang, Vipin Arora, Carol Gaich, Terence Rooney, Douglas Schlichting, William Macias, Stephanie de Bono, Michael Weinblatt, **Andrei Petru Ghizdavescu (Non-author presenter)**
Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to background methotrexate therapy: Results of a phase 3 study
 (Baricitinib naspram placeba ili adalimumaba kod bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom i neadekvatnim odgovorom na pozadinsku terapiju metotreksatom: rezultati Faze 3 ispitivanja)
30. Omid Zamani, Bernard Combe, Hans-Peter Tony, Juan Sanchez Burson, Hasan Tahir, Mikkel Østergaard, Beatrice Augendre-Ferrante, Anke Beselin, Esbjörn Larsson, Marta Casillas, Josef Smolen, **Andrei Petru Ghizdavescu (Non-author presenter)**
Efficacy and safety of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 24-week phase 3 RA-BEACON study results
 (Djelotvornost i sigurnost baricitiniba kod bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom i neadekvatnim odgovorom na inhibitore faktora tumorske nekroze: rezultati 24-tjedne Faze 3 ispitivanja RA-BEACON)
31. Paul Emery, Marek Krogulec, Ricardo Blanco Alonso, Maurizio Rossini, Frank Raeman, David Walker, **Andrei Petru Ghizdavescu**, Ildiko Irto, Maria Luz Rentero, Marta Casillas, Inmaculada de la Torre, Maxime Dougados
Efficacy and safety of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and inappropriate response to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs: 24-week phase 3 RA-BUILD study summary results
 (Djelotvornost i sigurnost baricitiniba kod bolesnika s reumatoidnim artritisom i neadekvatnim odgovorom na standardne antireumatske lijekove koji mijenjaju tijek bolesti: sažetak rezultata 24-tjedne Faze 3 ispitivanja RA-BUILD)
32. Peter Nash, Ian B. McInnes, Philip Mease, Howard Thom, Matthias Hunger, Luminita Pricop, Kunal Gandhi, Steffen Jugl, **Nikolina Zdunić**
Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness results versus etanercept up
 (Sekukinumab u psorijatičnom artritisu: usporedba rezultata učinkovitosti naspram etanercepta do 24 tjedna korištenjem usklađeno prilagođene neizravne usporedbe)
33. Peter Nash, Dominique Baeten, Vibeke Strand, Howard Thom, Matthias Hunger, Brian Porter, Kunal Gandhi, Steffen Jugl, **Nikolina Zdunić**
Secukinumab for ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus adalimumab using a matching-adjusted indirect comparison
 (Sekukinumab u ankilozantnom spondilitisu: usporedba rezultata učinkovitosti naspram adalimumaba korištenjem usklađeno prilagođene neizravne usporedbe)

34. **Amina Fazlić Džankić, Kristina Radoš**
Reumatoidni vaskulitis
(Rheumatoid vasculitis)
35. **Ana Parlov, Marin Petrić, Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna**
Ohronoza – prikaz slučaja
(Ochronosis – case report)
36. **Nadica Laktašić Žerjavić, Dubravka Kolarić Matešić, Dubravko Bajramović, Porin Perić, Kristina Potočki, Iva Žagar**
Slikovni prikaz radiografski i ultrazvučno detektibilnih promjena u bolesti odlaganja kristala kalcijevog pirofosfat dihidrata (CPPD)
(Display of radiographic and ultrasound detectable changes in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease (CPPD))
37. **Vanja Dekleva Štampalija, Nadica Laktašić Žerjavić, Porin Perić, Iva Žagar, Helena Kolar Mitrović, Duje Birkić**
Osteomalacija i teški nedostatak vitamina D oponašaju perifernu arterijsku okluzivnu bolest: prikaz bolesnika
(Osteomalacia and severe vitamin D deficiency mimicking peripheral arterial occlusive disease: a case report)
38. **Vladimir Malobabic, David W. Dempster, Hua Zhou, Robert R. Recker, Jacques P. Brown, Christopher P. Recknor, E. Michael Lewiecki, Paul D. Miller, Sudhaker D. Rao, David L. Kendler, John H. Krege, Jahangir Alam, Kathleen A. Taylor, Boris Janos, Valerie A. Ruff**
Anabolism versus antiresorption (AVA Study): comparison of the mechanism of action of teriparatide and denosumab in postmenopausal women with osteoporosis using quadruple fluorochrome labeled bone histomorphometry
(Anabolizam prema antiresorpciji (AVA studija): usporedba mehanizama aktivnosti teriparatida i denosumaba u postmenopauzalnih žena s osteoporozom primjenom četverostruko fluorokromom označenom histomorfometrijom)
39. **Darija Granec, Iva Milivojević, Dubravka Granec, Katarina Barbarić**
Seksualna aktivnost bolesnika s osteoartritisom kuka
(Sexual activity in patient with osteoarthritis of the hip joint)
40. **Marija Punda, Simeon Grazio, Frane Grubišić, Hana Skala Kavangh, Ines Doko, Lora Bolić, Marija Bosak Butković, Zvonko Kusić**
Procjena rizika za prijelom primjenom "trabecular bone score (tbs)" analize i frax-algoritma u bolesnika sa reumatoidnim artritisom
(Fracture risk prediction using "trabecular bone score (tbs)" analysis and frax-algorithm in patients with rheumatoid arthritis)
41. **Iva Žagar, Helena Kolar Mitrović, Porin Perić, Nadica Laktašić Žerjavić, Kristina Potočki**
Vertebralna fraktura u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom – prikaz bolesnika
(Vertebral fracture in patient with ankylosing spondylitis – case report)
42. **Dubravka Šalić Herjavec, Martina Pelozo**
Rehabilitacija prijeloma humerusa komplicirana neprepoznatim abris prijelomom olekranona – prikaz bolesnika
(Rehabilitation of the humeral fracture complicated due to unrecognized abris fracture of the olecranon – case report)
43. **Nataša Kalebota, Nikolino Žura, Josip Draženović, Narcisa Mandić Cafuta, Porin Perić**
Usporedba učinkovitosti IFS i TENS elektroterapije uz terapiju laserom na križbolju
(Comparison of the effectiveness of the IFC and TENS electrotherapy with laser therapy on Low Back Pain)
44. **Danijela Veljković Vujaklija, Dragan Javoran, Tea Schnurrer-Luke Vrbanić**
Prikaz slučaja: frakture sakruma u strukturalno oslabljenoj kosti – slučajna nalaz na MR lumbosakralne kralježnice
(Sacral insufficiency fracture: an incidental finding on spinal MRI – a case report)
45. **Sonja Muraja, Branko Markulinčić**
Učinkovitost terapije udarnim valom kod bolesnika s kalcificirajućim tendinitisom rotatorne manšete ramena
(The efficacy of shock wave therapy in patients with rotator cuff calcific tendinitis)

Predavanje u spomen Dragi Čopu
Drago Čop memorial lecture

KLASIFIKACIJA I DIJAGNOZA AKSIJALNIH SPONDILOARTRITISA – POVIJEST, SADAŠNJE STANJE I PERSPEKTIVE

CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIDES – HISTORY, PRESENT STATE, AND PERSPECTIVES

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel.: 01-3787248; faks: 01-3787395

e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr; simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno: 5. rujna 2016.

Prihvaćeno: 14. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Spondilartritis – dijagnoza, klasifikacija, povijest; Ankilozantni spondilitis – dijagnoza, klasifikacija, povijest; Sakroilijačni zglobovi – patologija

SAŽETAK. Spondiloartritis (SpA) pripada u skupinu upalnih reumatskih bolesti koje dijele neka zajednička genetička, klinička, serološka, radiološka i prognostička obilježja. Od ranih 1960-ih godina predloženo je više klasifikacijskih kriterija SpA, a neki su se rabili i u dijagnostičke svrhe. Međunarodna grupa stručnjaka ASAS stvorila je klasifikacijske kriterije za SpA podijelivši ih prema dominantnoj zahvaćenosti na aksijalne i periferne. Paradigmatski entitet aksijalnih SpA je ankilozantni spondilitis, koji se u kliničkoj praksi dijagnosticira uz znatno kašnjenje. Stoga je u ASAS-ovoj klasifikaciji za aksijalne SpA uveden naziv neradiografskog aksijalnog SpA, koji se odnosi na promjene sakroilijakalnih zglobova vidljive na MR-u, ali ne na nativnim radiogramima. Iako je ASAS-ova klasifikacija široko prihvaćena u stručnim krugovima, posljednjih se godina javljaju inicijative u kojima se predlažu promjene radi njezina poboljšanja. U ovom radu raspravlja se o tim primjedbama, kao i o odgovorima onih koji misle da promjene nisu potrebne.

KEYWORDS: Spondylarthritis – classification, diagnosis, history; Spondylitis, ankylosing – classification, diagnosis, history; Sacroiliac joint – pathology

ABSTRACT. Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory rheumatic diseases that share some common genetic, clinical, serological, radiological, and prognostic features. Since the early 1960s, several classification criteria for SpA have been proposed, and some of them were also used for diagnostic purposes. The ASAS international group of experts established a set of classification criteria for SpA, dividing them into axial or peripheral, according to predominant involvement. The paradigmatic entity of axial SpA is ankylosing spondylitis, which is diagnosed in clinical practice with significant delay. Therefore the ASAS classification introduced the term “non-radiographic axial SpA”, which refers to changes in the sacroiliac joints seen on MRI, but not on radiograph. Although the ASAS classification has been widely accepted in the professional community, recently initiatives were raised suggesting changes and aiming at improvements. In this paper these objections are discussed, as well as the responses of experts who consider that these changes are not necessary.

Uvod

Ujedinjujući koncept početno nazvan seronegativne spondiloartropatije (kr. snSpA), koji je prvi put spojio međusobno povezane, ali ipak heterogene entitete, bio je pivotalni korak unaprijed u suvremenoj klasifikaciji reumatskih bolesti. Aksijalni spondiloartritisi (engl. kr. axSpA) prototip su porodice međusobno povezanih heterogenih bolesti koje dijele neka zajednička obilježja, a manifestiraju se na sakroilijakalnim (SI) zglobovima i kralježnici iako bolešću mogu biti zahvaćeni i periferni dijelovi mišićno-koštanog sustava (arthritis, daktilitis, entezitis), a moguća je i pojava izvanzglobnih manifestacija.

Pojavnost i opis aksijalnih spondiloartritisa – kratki povijesni pregled

Paradigmatski entitet u sklopu aksijalnih SpA koji se manifestira primarno u području aksijalnog skeleta jest ankilozantni spondilitis (AS). Naziv dolazi od grčkih riječi *ankilosis* – savijen i *spondilos* – kralježak. Paleopatološke i paleoepidemiološke studije pokazale su da su promjene karakteristične za AS uočene još prije nekoliko tisuća godina p. n. e., ali točnost tog navoda ostaje proturječna i o njemu se još raspravlja.¹ Za egipatskog faraona Ramzesa II. i neke od njegovih potomaka smatralo se da su imali AS, ali je na temelju analize primjenom kompjutorizirane tomografije (CT) mumija dijagnoza nedavno isključena te je utvrđeno da se ipak radi o difuznoj idiopatskoj skeletnoj hiperostozi (DISH).² U kosturima iz srednjeg vijeka (između 900. i 1300. godine) i u nekim kasnijim razdobljima između 14. i 18. stoljeća klasične makromorfološke promjene AS-a, kao i HLA-B27-sekvencije nađene su primjenom suvremenih tehnika.³ Prvi klinički opis AS-a bio je onaj Bernarda Connora (1666. – 1698.), irskog liječnika koji je sintetizirao osnovna klinička obilježja AS-a u svojoj medicinskoj tezi iz 1691. godine.¹ Gotovo istodobno, 1693., nađen je jedan uzorak fuzionirane kralježnice i prsnog koša za koji danas znamo da je kostur s nedvojbenim promjenama AS-a. Daljnja se povijest razvijala u nekoliko faza od one tzv. fosilne (1693. – 1824.), preko opisa kliničkih obilježja (1824. – 1885.), zatim korelacije kliničkih i patoloških obilježja (1884. – 1898.), radiološkog uvida u strukturne promjene (1897. – 1931.), do epidemioloških i obiteljskih studija (1936. – 1950-ih). Najpoznatiji povijesni opisi bolesti jesu oni francuskog neurologa Pierrea Mariea (1853. – 1940.), kao i njemačkog neurologa Ernsta Adolfa Gustava Gottfrieda von Strümpella (1853. – 1925.) te ruskog neurologa Vladimira Mihajloviča Bechterewa (1857. – 1927.) u kasnom 19. st. (1884. – 1898., odnosno 1892.), koji su bili pomognuti istodobnim otkrićem radiologije pa se bolest katkad naziva prema tim autorima.^{1,4}

Povijesni razvoj koncepta spondiloartritisa

Prije 1850. bilo je malo onih koji su uviđali razlike između različitih forma kroničnih artritisa, a sve do 1950-ih bilo je popularno podupirati školu koja je smatrala da reumatoidni artritis i drugi nespecifični reumatski sindromi mogu biti potaknuti različitim etiološkim čimbenicima kao što su psorijaza, uretritis, ulcerozni kolitis te da se radi o istoj bolesti s različitim kliničkim manifestacijama. Veliki pomak u klasifikaciji različitih reumatskih bolesti bilo je otkriće reumatoidnog faktora čime su se bolesnici mogli razdvojiti na one koji su seropozitivni i seronegativni. Godine 1954. francuski reumatolog Jean Marche prvi je sugerirao da su AS i Reiterov sindrom dva aspekta iste bolesti.⁵ Ideja da su seronegativni artritisi ustvari entiteti potpuno različiti od drugih reumatskih bolesti prvi se put očitovala u Nomenklaturi i klasifikaciji reumatskih bolesti koju je predložilo Američko reumatološko društvo 1963.⁶ Bernard Amor produbio je 1968. činjenicu o važnosti međusobnih odnosa Reiterova sindroma i AS-a te je pretpostavio zajedničku nasljednu osnovu.⁷ Iz iste perspektive Wright i Reed su 1964. prvi upozorili na moguću povezanost seronegativnih artritisa kao što su psorijatični artritis (PsA) i Reiterov sindrom.⁸ Napokon, iz studije na PsA i drugih radova o seronegativnim artritisa Moll i sur. formulirali su pivotalni ujedinjujući koncept grupe seronegativnih artritisa nazvanih spondiloartritisi (SpA), povezanih zajedničkim kliničkim, serološkim, radiološkim i genetičkim obilježjima.⁹ Sam naziv SpA upućuje na to da su autori htjeli naglasiti snažnu povezanost ove grupe bolesti s promjenama na kralježnici tipičnima za AS, dok množina u nazivlju (spondiloartritisi) govori da se ne radi o jednoj bolesti, nego o više njih koje imaju neka slična obilježja. U daljnjem razvoju koncepta prefiks seronegativni uglavnom je izostavljan da se ne bi miješao s terminom seronegativni reumatoidni artritis (RA). Prije 15-ak godina međunarodna radna grupa donijela je konsenzus o tome da je naziv spondiloartritis bolji nego spondiloartropatija, jer upućuje na upalnu prirodu ovih bolesti.¹⁰ Ipak, za razliku od europskih reumatologa naziv spondiloartropatije još se često rabi u SAD-u. Bolesti su prvotno uključivale AS, PsA, Reiterov sindrom, artropatije povezane s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, Whippleovom bolešću te Behçetovu bolest.⁹ Whippleova bolest i Behçetova bolest više se, međutim, ne klasificiraju kao dio SpA, jer je njihova povezanost s HLA-B27 slaba, a imaju i neka dodatna, različita obilježja. S druge strane, kasnija zapazanja rezultirala su uključivanjem SpA s juvenilnim nastupom i nediferenciranog SpA ispod kišobrana toga zajedničkog koncepta. U koncept se obično ubraja i izolirani prednji uveitis iako ne zadovoljava kriterije za SpA, a ne ubraja se sindrom SAPHO (sinovitis-akne-

-periostitis-hiperostoza-osteitis) koji, iako ima klinička obilježja sukladna SpA, nije povezan s HLA-B27.

Među klasifikacijskim kriterijima SpA početkom 1990-ih ističu se oni Amora i ESSG-a (*European Spondyloarthropathy Study Group*). To su bili i prvi kriteriji koji su nastojali uključiti cijeli spektar SpA (tablice 1. i 2.).^{11,12}

ESSG-ovi kriteriji kao tzv. ulazni kriterij imaju upalnu križobolju ili sinovitis (asimetrični, pretežno na donjim ekstremitetima), uz kombinaciju s boli u gluteusima, sakroileitisom, entezopatijom, pozitivnom obiteljskom anamnezom, psorijazom ili upalnom bolesti crijeva te uretritisom/cervicitisom/proljevom u mjesec dana od početka artritisa. Nedostatak je tih kriterija što je za njihovo ispunjenje potrebno zadovoljiti samo jedan od kliničkih kriterija. Za razliku od toga Amorovi su kriteriji lista od 12 pojedinačnih elemenata, koji uključuju radiološki dokazani sakroileitis (3 boda), klinička obilježja (1 – 2 boda), HLA-B27 (2 boda), kao i dobar odgovor na nesteroidne antireumatike (NSAR) (2 boda), ali nijedan nije nuždan za klasifikaciju SpA, već se klasifikacija postavlja na temelju kombinacije nekoliko od tih varijabla (više od 6 bodova). U različitim epidemiološkim i kliničkim studijama za rani SpA Amorovi su se kriteriji pokazali nešto boljima od ESSG-ovih kriterija.¹³ Iako primarno nisu bili osmišljeni kao klasifikacijski, ovi su kriteriji za SpA bili prvi koji su se u kliničkoj praksi šire primjenjivali kao dijagnostički. U smislu postavljanja dijagnoze u individualnog bolesnika Amorovi su kriteriji korisniji nego ESSG-ovi kriteriji. Razlika u performansama ovih dvaju setova kriterija mogla bi se objasniti činjenicom da ESSG-ovi kriteriji ne uključuju odgovor na NSAR, a izostavljen je HLA-B27, koji se danas široko rabi u reumatološkoj praksi. Mora se spomenuti da za PsA postoji više klasifikacijskih kriterija, a posljednji široko prihvaćeni jesu kriteriji CASPAR, ali svi su oni specifično usmjereni na taj entitet, odnosno nikad nisu imali sveobuhvatni karakter.¹⁴ Sumarno, glavna obilježja koja su povezana s konceptom SpA jesu: radiološki potvrđen sakroileitis (i spondilitis), periferni artritis (obično asimetrični oligoartritis), daktilitis, entezitis i neka preklapajuća izvanzglobna obilježja karakteristična za ovu grupu bolesti (npr. promjene kože, upale oka, upala crijeva), ali se češće javljaju i neki komorbiditeti koji ne spadaju u ovaj koncept, kao što su kardiovaskularne bolesti, bolesti pluća, bubrega, neurološke bolesti i stanja te osteoporoza.

Zanimljivo je pratiti povijesni razvoj klasifikacije samog AS-a. Prvi set kriterija za AS razvijen je na konferenciji o reumatskim bolestima održanoj u Rimu 1961. godine.¹⁵ Prema tim kriterijima, bilo je moguće klasificirati bolesnike s AS-om bez radiografske slike SI zglobova, što je imalo određenih prednosti, osobito u epidemiološkim studijama. Međutim, osjetljivost kli-

TABLICA 1. Amorovi klasifikacijski kriteriji za spondiloartritis (prema referenciji br. 11)

TABLE 1. Amor classification criteria for spondyloarthritis (according to Reference 11)

A	Klinički simptomi / Anamneza	Broj bodova
1.	Noćna bol (u kralježnici) ili jutarnja zakočenost	1
2.	Asimetrični oligoartritis	2
	Glutealna bol (bol u stražnjici)	1
3.	ili	
	alternirajuća (izmjenična) glutealna bol	2
4.	Kobasičasti prst ili palac (daktilitis)	2
5.	Entezitis (peta)	2
6.	Uveitis	2
7.	Uretritis/cervicitis u mjesec dana prije pojave artritisa	1
8.	Proljev u mjesec dana prije pojave artritisa	1
9.	Psorijaza, balanitis ili upalna bolest crijeva	2
B	Rentgenske snimke	
10.	Sakroileitis (bilateralni II. stupnja ili unilateralni III. stupnja i više)	3
C	Genetička podloga	
11.	Pozitivni HLA-B27 ili pozitivna obiteljska anamneza za AS, reaktivni artritis, uveitis, psorijaza ili upalna bolest crijeva	2
D	Dobar odgovor na NSAR	
12.	Dobar odgovor na NSAR u 48 sati ili relaps u 48 sati nakon prekida primjene NSAR	2
		Potrebno je najmanje 6 bodova

TABLICA 2. ESSG-ovi (*European Spondyloarthropathy Study Group*) klasifikacijski kriteriji (prema referenciji br. 12)

TABLE 2. European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) classification criteria (according to Reference 12)

Upalna križobolja	ili	Sinovitis asimetrični ili pretežito na donjim udovima
plus jedno od ovoga:		
• Entezitis (peta)		
• Pozitivna obiteljska anamneza		
• Psorijaza		
• Crohnova bolest, ulcerozni kolitis		
• Uretritis/cervicitis ili akutni proljev mjesec dana prije pojave artritisa		
• Bol u glutealnoj regiji (alternirajuća između lijeve i desne glutealne regije)		
• Sakroileitis		

ničkih sastavnica kao što su „bol i zakočenost u prsnoj regiji“ i „anamneza postojanja artritisa ili njegovih posljedica“ bila je dosta niska kada je to evaluirano u određenim populacijama s visokom prevalencijom definitivnog AS-a, kao što su pripadnici indijanskih ple-

mena Blackfoot i Pima.¹⁶ Stoga su ove formulacije bile izostavljene u sljedećem setu kriterija, tzv. Njujorškim kriterijima, koji su prvi uveli prisutnost radiografskog sakroileitisa kao *condicio sine qua non* za klasifikaciju AS-a, a tom su prilikom definirani stupnjevi promjena (0 – 4).¹⁶ Iako su Njujorški kriteriji bili napredak prema onima Rimske klasifikacije, parametar „anamneza ili prisutnost boli u torakolumbalnom prijelazu ili u lumbalnoj kralježnici“ imao je vrlo nisku osjetljivost i specifičnost.¹⁷ Stoga je u modificiranim Njujorškim kriterijima iz 1984. god. predloženo da se bol u torakolumbalnom području definira drugačije i to su bili prvi kriteriji koji su u klasifikaciju AS-a do kraja uključili koncept upalne križobolje, dok je kriterij „ograničenje u širenju prsnog koša od 2,5 cm ili manje“ promijenjen u „ograničenje u širenju prsnog koša u odnosu prema normalnim vrijednostima usklađenima prema dobi i spolu“.¹⁸ Prema tim kriterijima, za klasifikaciju AS-a potrebna je prisutnost barem jednoga kliničkog kriterija (križobolja upalnog tipa, ograničena pokretljivost slabinske kralježnice ili ograničeno širenje prsnog koša) u kombinaciji s definitivnim sakroileitisom, koji je definiran kao radiografski sakroileitis II. stupnja obostrano ili III. ili IV. stupnja jednostrano (tablica 3.).

TABLICA 3. Modificirani Njujorški kriteriji za ankilozantni spondilitis (prema referenciji br. 18)

TABLE 3. Modified New York criteria for ankylosing spondylitis (according to Reference 18)

1. Klinički kriteriji	
a	Bol u križima i zakočenost duže od 3 mjeseca, koja se poboljšava tjelevoježbom, a mirovanjem se ne poboljšava
b	Ograničena pokretljivost slabinske kralježnice u sagitalnoj i frontalnoj ravnini
c	Ograničena pokretljivost prsnog koša u odnosu prema normalnim vrijednostima usklađenim s obzirom na dob i spol
2. Radiološki kriteriji	
	Sakroileitis stupanj ≥ 2 obostrano ili stupanj 3 – 4 jednostrano
Definitivna dijagnoza ankilozantnog spondilitisa ako je prisutan radiološki kriterij i barem 1 klinički kriterij	

Razlozi za razvoj nove klasifikacije

AS je najrelevantniji podtip SpA s dominantnim simptomima na aksijalnom skeletu i drži se da, uz PsA, ima najteži klinički tijek. Bolest obično započinje u drugom i trećem desetljeću života i do dobi od 45 godina 95% bolesnika ima simptomatsku bolest.¹⁹ U više od 90% bolesnika bolest započinje sakroileitisom, dok daljnji tijek tipično uključuje spondilitis, katkad i spondilodiscitis, kao i artritis malih intervertebralnih zglobova.²⁰ Također, u utvrđenom i dugotrajnom AS-u radiografski sakroileitis nađe se u više od 90% bolesnika, dok se zahvaćenost kralježnice s tipičnim formi-

ranjem sindezmofta, ankiloze i trupova kralježaka i malih zglobova nađe u 50 – 70% bolesnika. Zbog visoke učestalosti radiografskog sakroileitisa u bolesnika s AS-om drži se da je on glavna značajka te bolesti i postao je sidrenim obilježjem u svim setovima kriterija za AS od ranih 1960-ih nadalje.

Istraživanja su pokazala da postoji neprihvatljivo dugo razdoblje (5 – 10 godina) između pojave simptoma i postavljanja dijagnoze.¹⁹ Dva su glavna razloga tomu: 1. niska razina svijesti među nereumatolozima o AS-u i drugim neinfektivnim upalnim promjenama kralježnice, što rezultira teškoćama u postavljanju prave dijagnoze u inače velikoj populaciji bolesnika s križoboljom, čiji uzrok najčešće nije upala; 2. sakroileitis vidljiv na nativnom radiogramu nastupa godinama nakon početka bolesti i pokazatelj je strukturalnih promjena, a ne upale koja mu je prethodila.^{19,21} Dodatni razlozi kasne dijagnoze jesu nedostatak definiranih pojedinačnih patognomoničnih kliničkih obilježja ili laboratorijskih testova koji obuhvaćaju cijeli spektar bolesti, dok se zbog intermitentne prirode bolesti koja se u znatnom postotku bolesnika može kontrolirati primjenom NSAR-a (dostupnih i u slobodnoj prodaji), sami bolesnici rjeđe javljaju liječniku.

Kako se u postavljanju kliničke dijagnoze često rabe Njujorški kriteriji, ispunjenje radiološkog kriterija sakroileitisa nije dovoljno osjetljivo u populaciji bolesnika s ranom bolešću, dok su u situaciji ispunjenja kriterija strukturne promjene praktički ireverzibilne.²¹ Validnost promjena na nativnim radiogramima jest dvojben, jer je očitavanje strukturnih promjena na SI zglobovima slabo reproducibilno i nekonzistentno između pojedinih specijalista, napose u ranim stupnjevima promjena, a one koje se definiraju kao početne, blage i/ili jednostrane često i nisu posljedica upale.²² Ne ohrabruje ni činjenica da trening, tj. edukacija ne dovodi do znatnijeg poboljšanja reproducibilnosti.²³ Stoga je postojala potreba za što ranijim detektiranjem promjena, ponajprije na SI zglobovima primjenom drugih slikovnih metoda. Pokušaji da se u tom smislu u bolesnika s odsutnim radiografskim promjenama ili bez definitivnih promjena primijeni radioizotopna scintigrafija pokazali su njezinu nedovoljnu osjetljivost koja je tek 48%, dok je specifičnost 78%.²⁴ Kompjutorizirana tomografija (CT) dovela je do velikog napretka među slikovnim metodama i ona je preferabilna metoda za prikaz strukturnih promjena.²⁵ Međutim, uz slabije prikazivanje upalnih promjena njezina široka primjena ograničena je zbog visoke radijacijske doze, o čemu se mora voditi računa, napose u osoba mlađe životne dobi, uključujući žene reproduktivne dobi.²⁶ Uvođenje magnetske rezonancije (MR) u medicinu dramatično je poboljšalo oslikavanje promjena, kao što je sakroileitis, a glavne prednosti metode jesu multiplanarni prikaz, izostanak ionizirajućeg zračenja i bolja

kontrastna rezolucija među tkivima.²⁷ Osjetljivost i specifičnost MR-a za SI zglobove jest oko 90%.²⁸ Specifičnost je i viša ako se napravi tehnički dobro i ako je interpretira iskusan stručnjak iako je zbog odsutnosti odgovarajućega zlatnog standarda validacija teška.

Potreba za osjetljivijom klasifikacijom i s njom povezanom što ranijom dijagnozom i liječenjem bila je manje važna u prošlosti, jer su terapijske opcije bile prilično ograničene. Ovo se promijenilo razvojem i primjenom bioloških lijekova za koje je pokazano da vrlo učinkovito mogu smanjiti znakove i simptome bolesti, normalizirati upalne parametre, znatno poboljšati funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života ovih bolesnika te vrlo vjerojatno utjecati i na strukturne promjene. Učinkovitost im je glede mogućnosti sprječavanja progresije bolesti veća ako se primijene u što ranijem tijeku bolesti.²⁹

Dakle, napredak slikovnih metoda, ponajprije primjena MR-a, koja je postala preferabilnom metodom u bolesnika u kojih se sumnja na rani SpA s pretežitom aksijalnom lokalizacijom i primjena novih bioloških terapija doveli su do novog interesa za klasifikaciju SpA.

ASAS-ova klasifikacija spondiloartritisa

Na temelju navedenoga u prethodnom poglavlju međunarodna grupa stručnjaka ASAS (od engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*) pristupila je izradi novih klasifikacijskih kriterija za SpA. U svojem pivotalnom radu koji je označio novo stajalište Rudwaleit, Khan i Sieper elaborirali su izazove dijagnoze i klasifikacije ranog AS-a. Predložili su novu podjelu i nozologiju, koja se odnosi na dominantne manifestacije simptoma prije nego na specifične entitete u grupi SpA. Sukladno tomu, SpA su podijeljeni na aksijalni, gdje dominira upala SI zglobova i/ili kralježnice i periferni, u kojem su zahvaćeni periferni zglobovi, uz entezitis i daktilitis. Posebna je novost koncept aksijalnog SpA, koji služi kao zajednički kišobran za bolesnike s definitivnim radiografskim sakroileitisom (sukladno dijagnozi temeljenoj na Njujorškim kriterijima) ili za bolesnike bez definitivnoga radiografskog sakroileitisa, ali uz promjene koje su vidljive MR-om, što se klasificira kao neradiografski aksijalni SpA (nr-axSpA).²¹ Osim toga upozorili su na potrebu razlikovanja dijagnostičkih i klasifikacijskih kriterija i naveli da se radi potvrde validacije bilo kojih novih klasifikacijskih kriterija oni trebaju evaluirati u bolesnika koji već imaju dijagnozu proučavane bolesti.²¹ Ovo se mora posebno istaknuti s obzirom na činjenicu da klinička dijagnoza uvedenog termina aksijalnog SpA nije postojala prije razvoja novih ASAS-ovih klasifikacijskih kriterija za aksijalni SpA. Razvoj tih kriterija započeo je kada je 20 eksperata pregledalo kliničke podatke 71 realnog bolesnika s Odjela za reumatologiju u Berlinu

(Njemačka). Bolesnici su bili odabrani na temelju anamneze o kroničnoj križbolji nepoznata uzroka i moguće dijagnoze SpA.³⁰ Ti tzv. papirnati bolesnici prvo su klasificirani bez informacije o nalazu MR-a te su formulirani kriteriji za odabir kandidata za razmatranje. U razvoju tih kriterija znatna proporcija bolesnika nije imala sakroileitis na nativnom radiogramu i stoga se smatralo da imaju neradiografski aksijalni SpA. Nadalje, nađeno je da MR ima važnu ulogu u klasifikaciji, jer je njegova superiorna osjetljivost poduprta evaluacijom ASAS-ovih „papirnatih bolesnika“ gdje je samo 2,8% njih imalo definitivni sakroileitis prema modificiranim Njujorškim kriterijima, dok je njih 38% imalo sakroileitis na MR-u. U 21% bolesnika klasifikacija stručnjaka promijenila se nakon saznanja nalaza MR-a. Zaključeno je da bi novi kriteriji trebali uključiti i kliničke kriterije i oni su bili odabrani sukladno balansiranoj odnosu osjetljivosti i specifičnosti. Setovi kandidacijskih kriterija sastojali su se ponajprije od pozitivnoga slikovnog nalaza plus jednoga kliničkog obilježja ili upalne križbolje plus dva klinička obilježja.³⁰ Kandidacijski su kriteriji validirani u neovisnoj, prospektivnoj, međunarodnoj, multicentričnoj studiji, koja je obuhvatila uzorak od 649 bolesnika iz 25 centara, a istodobno je cilj bio utvrditi njihovu primjenjivost kao dijagnostičkih kriterija kako je to objašnjeno u originalnom protokolu studije. Uključni kriteriji bili su anamneza kronične križbolje (trajanje najmanje 3 mjeseca) nepoznate etiologije, koja je počela prije 45. godine života, prisutnost ili odsutnost perifernih simptoma. Da bi se spriječila selekcijska pristranost, bolesnici su bili uključeni prema strogo konsekutivnom načinu. Uz anamnezu provedeni su klinički pregled i laboratorijsko testiranje koje je uključilo HLA-B27 i CRP. Svim je bolesnicima učinjen nativni radiogram zdjelice, a sakroileitis je stupnjevan za svaki SI zglob odvojeno (stupnjevi 0 – 4). MR SI zglobova bio je učinjen u prvih 20 bolesnika svakog od uključenih centara, dok je MR kralježnice bio opcionalan. Nalaz MR-a bio je naveden kao prisutnost ili odsutnost aktivne upale, a kao zlatni standard uzeta je dijagnoza stručnjaka liječnika (ima li ili nema aksijalni SpA). Ovi su podaci predstavljeni kao finalni kriteriji, izglasali su ih članovi radne grupe i 2009. objavljeni su kao ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji za aksijalni SpA.³¹ Klasifikacijski kriteriji za aksijalni SpA imaju uključni kriterij, kroničnu križbolju, koja započinje prije 45. godine života, a nadalje postoje dva kraka. Jedan tzv. slikovni krak uključuje radiografski vidljiv sakroileitis (prema Njujorškim kriterijima) ili pozitivan nalaz sakroileitisa na MR-u plus jedno od kliničkih obilježja SpA, a drugi je krak tzv. klinički, a uključuje pozitivan nalaz HLA-B27 plus dva obilježja SpA (slika 1.).

Dakle, u ASAS-ovim kriterijima prvi put MR ima središnju ulogu u setu klasifikacijskih kriterija za SpA,

ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji za aksijalni spondiloartritis (SpA)

U bolesnika s križoboljom ≥ 3 mjeseca i početkom < 45 . godine života

Sakroileitis na snimci*

i
 ≥ 1 SpA obilježje#

#SpA obilježja

- Upalna križobolja
- Artritis
- Entezitis (peta)
- Uveitis
- Daktilitis
- Psorijaza
- Crohnova bolest / kolitis
- Dobar odgovor na NSAR
- Pozitivna obiteljska anamneza za SpA
- HLA-B27
- Povišen CRP

HLA-B27

i
 ≥ 2 ostala SpA obilježja#

*Sakroileitis na snimci

- Aktivna (akutna) upala na MR-u vrlo vjerojatno govori u prilog sakroileitisu povezanom sa SpA
- Sigurni radiografski sakroileitis na temelju modificiranih NY kriterija

n = 649 bolesnika s križoboljom

Osjetljivost: 82,9%, Specifičnost: 84,4%

Samo radiološka snimka: Osjetljivost: 55,2%, Specifičnost: 97,3%



Rudwaleit M i sur. Ann Rheum Dis 2009;68:777–783 (uz dopuštenje)

SLIKA 1. ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji za aksijalni spondiloartritis (prema referenciji br. 31)

FIGURE 1. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis (according to Reference 31)

odnosno jednaka je težina dana sakroileitisu vidljivom na MR-u i onomu na nativnom radiogramu. Prema konsenzusu ASAS/OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology network*), pozitivan nalaz MR-a za sakroileitis odnosi se na edem koštane srži (engl. *bone marrow edema* – BME), lociran na tipičnim mjestima, periartikularno od sakroilijakalnih zglobova. Ove se promjene najbolje vide na T2-mjerenoj slici, s potiskivanjem signala masti i na *short-tau-inversion-recovery* (STIR) sekvencijama koje pojačano prikazuju sadržaj vode.³² ASAS-ova definicija sakroileitisa na MR-u uključuje kvantitativnu dimenziju s dvije ili više lezija na jednom presjeku ili jednu leziju na dva konsektivna (uzastopna) presjeka. Drugi nalazi koji se mogu vidjeti na MR-u i koji dodatno odražavaju aktivnu bolest jesu entezitis, kapsulitis ili sinovitis, ali je zaključeno da bez BME-a nisu dovoljni za pozitivni nalaz. Također, zaključeno je da lezije kao što su npr. masna supstitucija koštane srži, najbolje vidljiva na T1-mjerenoj slici, kao i skleroza, erozija i koštano premoštenje najvjerojatnije odražavaju prethodnu upalu, odnosno znače kronične lezije, ali je zaključeno da nisu dovoljne da bi se postavila definitivna dijagnoza sakroileitisa primjenom MR-a, to više ako su vidljive npr. samo na MR-u, ali ne i na nativnom radiogramu.³³ Dakle, uključivanje MR-a sakroilijakalnih zglobova dalo je dodatnu težinu osjetljivosti ASAS-ovih kriterija i ključni je napredak, uz napomenu da su studije koje su prethodile objavi ovih kriterija pokazale da nalaz BME-a oko sakroilijakalnog zgloba prethodi kasnijem razvoju AS-a.³⁴ Upalne promjene kralježnice vidljive na MR-u nisu bile uključene

u ASAS-ove klasifikacijske kriterije jer je u ASAS-ovoj studiji prisutnost aktivne upale samo na kralježnici, a ne i na SI zglobovima, bila vrlo rijetka (5,4%).³¹

U validacijskoj studiji osjetljivost cijeloga seta kriterija za aksijalni SpA bila je 82,9%, a specifičnost 84,4%.³¹ To je bolje nego kod ESSG-ovih i Amorovih kriterija, čak i ako se u ta dva kriterija uključi i sakroileitis dokazan MR-om (tablica 4.).³⁵

TABLICA 4. Usporedba različitih kriterija za spondiloartritis (prema referencijama br. 31 i 71)

TABLE 4. Comparison of different criteria for spondyloarthritis (according to References 31 and 71)

	Osjetljivost %	Specifičnost %
ASAS-ovi kriteriji za aksijalni SpA	82,9	84,4
Amorovi kriteriji	69,3	77,9
Modificirani Amorovi kriteriji*	82,9	77,5
ESSG-ovi kriteriji	72,4	66,3
Modificirani ESSG-ovi kriteriji*	85,1	65,1

*Modificirano s nalazom magnetske rezonancije

Sumarno, ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji uključuju četiri osnovne kategorije u spektru aksijalnog SpA s perifernim artritismom ili bez njega. To su: klasični AS (dijagnosticiran modificiranim Njujorškim kriterijima) sa sindezmoftima, klasični AS (dijagnosticiran modificiranim Njujorškim kriterijima) bez sindezmofta, rani neradiografski AS/aksijalni SpA i AS/aksijalni SpA bez razvoja radiografskog sakroileitisa.

Nakon objave kriteriji za aksijalni SpA i definicija pozitivnog nalaza MR-a proučavani su u incepcijskoj kohorti, gdje su uspoređeni bolesnici s upalnom križoboljom u odnosu prema kontrolnim bolesnicima. Svi oni s upalnom križoboljom klasificirani su da imaju aksijalni SpA, s tim da je više bolesnika zadovoljavalo slikovni krak nego klinički krak klasifikacijskih kriterija (83% prema 62%). Oba su kraka pokazala dobru dijagnostičku primjenu, ali su imali slabiju vrijednost u predikciji (navješćivanju) radiografske progresije. To može biti posljedica ograničene specifičnosti ASAS-ovih kriterija glede pozitivnog nalaza MR-a na početku ili dokaz sakroileitisa primjenom MR-a ipak nije baš dobar prognostički marker. Prognostička vrijednost može biti smanjena i zbog uključivanja blagog stupnja BME-a u definiciju pozitivnog nalaza na MR, kao i zbog uloge nekih drugih prognostičkih čimbenika (uz MR).³⁶

ASAS-ovi kriteriji i odgovarajuća terminologija brzo su i široko prihvaćeni u reumatološkoj zajednici, čemu su pridonijela ograničenja modificiranih Njujorških kriterija u dijagnosticiranju bolesnika u kojih se još nisu razvile odgovarajuće promjene vidljive na nativnom radiogramu.³⁷ Jedna od posljedica nove klasifikacije jest da se termin nediferencirani SpA uglavnom više ne rabi kod većine stručnjaka za SpA.

Utjecaj ASAS-ovih kriterija još je vidljiviji u provođenju više randomiziranih kontroliranih studija primjenom bioloških lijekova, u prvom redu TNF-alfa-inhibitora.³⁸⁻⁴¹ Rezultati tih studija bili su temelj da Europska medicinska agencija odobri primjenu TNF-alfa-inhibitora za bolesnike s neradiografskim aksijalnim SpA.

Dijagnoza aksijalnog spondiloartritisa

AS s tipičnim nastupom simptoma u mladoj dobi, a bez pravodobnoga liječenja povezan je sa znatnim simptomatskim teretom i smanjenjem funkcionalne sposobnosti u najproduktivnijim godinama života.⁴² Kraće trajanje bolesti prije početka liječenja dobar je prediktor postizanja znatnoga kliničkog odgovora i sprječavanja nesposobnosti.⁴³ Tako osmišljeni kao klasifikacijski, ASAS-ovi su se kriteriji od vremena objave primjenjivali u kliničkoj praksi i kao dijagnostički. Vrijednost performanca ASAS-ovih kriterija u dijagnostičkom smislu vidljiva je iz činjenice da je predtestna vjerojatnost aksijalnog SpA u kohorti bolesnika s boli u leđima koji su bili upućeni u reumatološke klinike, a koji su zadovoljili nove kriterije bila oko 60%, dok je posttestna vjerojatnost bila 89% (omjer vjerojatnosti, engl. *likelihood ratio*, bio je 5,3%). Stoga se može zaključiti da je dijagnostička performanca kriterija razumno dobra iako ne idealna. Bolesnici koji su imali dokaz sakroileitisa bilo na MR-u ili radiografski i barem jedan drugi kriterij za SpA imali su posttestnu

vjerojatnost da imaju aksijalni SpA od čak 97,5%, što je bilo više nego ako su ispunjavali samo klinički krak kriterija (prisutnost HLA-B27 i barem dvaju ostalih obilježja SpA) u kojem je posttestna vjerojatnost bila 86%.³¹ Za nove klasifikacijske kriterije zaključeno je da mogu pouzdano klasificirati bolesnike za kliničke studije, ali i da mogu pomoći kao dijagnostički kriteriji ako ih primijene reumatolozi i ako je prevalencija aksijalnog SpA u reumatološkoj praksi najmanje 60%, kao što je to bio slučaj u ASAS-ovoj studiji, dok je njihova performanca izvan reumatološkog okružja slabije poznata.

Sama dijagnoza neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa svojevrstni je predstadij AS-a, ali su longitudinalne studije pokazale različite postotke takve progresije, dok se u nekih bolesnika ni nakon dugogodišnjeg praćenja nisu razvile radiografski vidljive promjene. Tako su neke studije u praćenju bolesnika s nediferenciranim SpA, s tim da će neki od njih biti klasificirani kao neradiografski aksijalni SpA, pokazale da 36 – 59% progredira u AS, nakon 10 ili više godina praćenja.^{33,44} Podaci iz studije *Spondyloarthropathy Epidemiology and Burden* (SPEED)-2 provedene u SAD-u pokazali su da i manja proporcija bolesnika, njih 28%, koji imaju neradiografski aksijalni SpA progredira do AS-a, u praćenju do 11 godina.⁴⁵ Od 326 bolesnika s neradiografskim aksijalnim SpA u kohorti *Devenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes* (DESIR), od kojih su 59% bile žene prosječne dobi 34 godine i prosječnog trajanja simptoma 8 mjeseci, nakon 2 godine praćenja svega njih 5% progrediralo je do stupnja zadovoljenja modificiranih Njujorških kriterija.⁴⁶ U multivarijantnoj analizi prediktori radiografske progresije bili su pušenje, pozitivan HLA-B27 i upalne promjene na MR-u.

Podaci govore o znatnome kliničkom teretu bolesti u prvim godinama njezina razvoja, što može biti važno u odabiru terapijskih intervencija. U studiji Poddubnyya i sur., praćenjem bolesnika u kohorti GESPIC (*German Spondyloarthritis Inception Cohort*), klinički tijek bolesti u 2 godine bio je sličan u 145 bolesnika s neradiografskim aksijalnim SpA i 158 bolesnika s AS-om.⁴⁷ Važno je da se proporcija bolesnika s višom upalnom aktivnošću (BASDAI vrijednost 4 i više i povišena vrijednost serumskog CRP-a) na početku praćenja te ako nisu postigli nisku aktivnost bolesti u najmanje dvije ili više točaka tijekom praćenja, nije značajno razlikovala između ove dvije grupe bolesnika. Spontana je remisija bila rijetka, a ni proporcija bolesnika u kojih se razvila inaktivna bolest (prema ASDAS-zbroju) nije se razlikovala između dvije grupe. Mora se uzeti u obzir da i u drugim reumatskim bolestima bolesnici koji su klasificirani pod jednom dijagnozom mogu imati različitu prognozu u pojedinim subgrupama, tako da npr. bolesnici s RA koji imaju pozitivni RF ili pozitivni anti-

-CCP imaju drugačiji razvoj, tj. prognozu bolesti od bolesnika s negativnim tim nalazima. To se može primijeniti na bolesnike sa SLE s nefritisom ili bez njega.

Problem upućivanja odgovarajućih bolesnika reumatologu jedan je od izazova u procesu smanjenja dijagnostičkoga kašnjenja. Križobolja je kardinalni simptom SpA s dominantnim manifestacijama na aksijalnom skeletu. Ona je u općoj populaciji vrlo česta, a nerijetko je teško utvrditi njezin uzrok.⁴² Poseban tip kronične križobolje, upalna križobolja, uključena je u klasifikacijske kriterije i za AS i za SpA. Međutim, dijagnostička vrijednost upalne križobolje ograničena je i sama po sebi nije dovoljna da se postavi dijagnoza aksijalnog SpA, ponajprije zbog niske specifičnosti od 75 do 80% u bolesnika s kroničnom križoboljom.²⁸ Iako bi se ova specifičnost za upalnu križobolju mogla shvatiti kao razumno dobra, mora se imati na umu da aksijalni SpA čini samo do 5% svih uzroka kronične križobolje.⁴⁸ Nadalje, iako je prije gotovo pet desetljeća prepoznat kao važan, koncept upalne križobolje i danas je karakteriziran inherentnim teškoćama u smislu razlikovanja križobolje u bolesnika sa SpA i puno češće nespecifične križobolje, koja je obično uvjetno rečeno mehaničkog uzroka.⁴⁹ Do sada su predložena tri seta kriterija upalne križobolje, a čini se da posljednji predloženi, onaj ASAS-ove grupe stručnjaka, ima najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti (tablica 5.).⁵⁰⁻⁵²

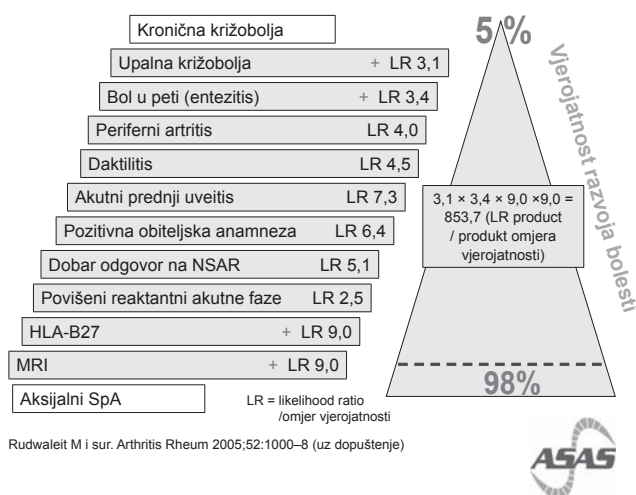
Međutim, bez obzira na primijenjeni set kriterija u bolesnika s kroničnom križoboljom prisutnost upalne križobolje povisuje vjerojatnost za aksijalni SpA s 5% na samo 14 – 16%. U najnovijoj studiji Arnbak i sur. procijenili su prevalenciju upalne križobolje, njezina obilježja i analizirali njezinu diskriminativnu vrijednost u aksijalnom SpA prema Calinovim i Berlinskim kriterijima te kriterijima ASAS-ove grupe eksperata. Bolesnici u dobi od 18 do 40 godina, koji su imali križobolju duže od 3 mjeseca, evaluirani su glede kliničkih obilježja SpA, HLA-B27-tipizacije, CRP-a, nalaza

MR-a sakroilijakalnih zglobova i samoizvještavajućega upitnika na upalnu križobolju prema trima definicijama.⁵³ Od 759 uključenih bolesnika 99% (95%-tni CI 98 – 100) imalo je barem jedno obilježje upalne križobolje, a prevalencija njezina pojedinog obilježja bila je u rasponu od 10% za bol koja je najjača ujutro do 79% za kriterij jutarnje zakočenosti. Dvije trećine ispitanika (67%; 95%-tni CI 63 – 70) zadovoljile su barem jednu od tri definicije, ali je samo njih 16% zadovoljilo sve tri definicije upalne križobolje. Sveukupno 86 bolesnika ili 11% bilo je klasificirano da ima SpA prema ASAS-ovoj klasifikaciji. Sve tri definicije upalne križobolje bile su značajno povezane s definicijom SpA prema ASAS-ovoj klasifikaciji. Diskriminativna vrijednost bila je relativno niska s osjetljivošću, specifičnošću i točnosti balansiranja od 64%, 50% i 57% za Calinove kriterije, 59%, 60% i 60% za Berlinske kriterije i 35%, 79% i 57% za definiciju prema ASAS-ovoj grupi eksperata. I druge su studije pokazale slične rezultate glede diskriminativne vrijednosti mjerene točnošću balansiranja.⁵⁴⁻⁵⁶ Stoga se u ovom istraživanju pokazalo da su obilježja upalne križobolje bila relativno česta, ali je njezina diskriminativna vrijednost relativno niska, tj. upalna križobolja nije mogla razlikovati bolesnike koji zadovoljavaju ASAS-ove kriterije za SpA od onih s drugim uzrocima križobolje. Da bi se došlo do dovoljno visoke vjerojatnosti dijagnoze bolesti od 80 do 90% za pojedinog bolesnika, potrebna je kombinacija kliničkih, laboratorijskih (HLA-B27, CRP) i slikovnih nalaza, a radi lakšeg postavljanja rane dijagnoze ASAS-ova je grupa donijela listu tih elemenata s pristupom temeljenim na omjeru vjerojatnosti (engl. *likelihood ratio*) (slika 2.).^{21,57}

Predloženo je nekoliko algoritama, odnosno strategija upućivanja bolesnika sa sumnjom na aksijalni SpA, i to radi što ranije i točnije dijagnoze.⁵⁸⁻⁶⁰ U tim je strategijama upalna križobolja uvijek imala ključno mjesto, ali se njezina relativna važnost mijenjala.^{28,61,62}

TABLICA 5. Upalna križobolja prema različitim kriterijima (prema referencijama br. 50, 51 i 52)
TABLE 5. Inflammatory back pain according to various criteria (according to References 50,51 and 52)

Kriteriji	Calin	Rudwaleit	ASAS
Dob početka < 40 godina	+	Dob < 50 godina kao ulazni kriterij	+
Trajanje križobolje > 3 mjeseca	+	Potrebno kao ulazni kriterij	Potrebno kao ulazni kriterij
Postupni početak	+	-	+
Jutarnja zakočenost	+	+ (> 30 min)	-
Poboljšanje vježbanjem	+	+ (poboljšanje vježbanjem, a ne u mirovanju)	+
Bez poboljšanja u mirovanju	-		+
Noćna bol	-	+ (buđenje u drugoj polovici noći zbog boli)	+
Glutealna bol koja mijenja stranu	-	+	-
Upalna križobolja ako je zadovoljen broj kriterija	4 od 5	2 od 4	4 od 5
Osjetljivost (%) / Specifičnost (%)*	89,9 / 52,2	70,0 / 81,4	79,6 / 72,4



SLIKA 2. Dijagnostička piramida za aksijalni spondiloarthritis (prema referenciji br. 21)

FIGURE 2. Diagnostic pyramid for axial spondyloarthritis (according to Reference 21)

Usput, mora se imati na umu da se u većini studija koje su evaluirale povezanost upalne križobolje i SpA prihvatilo mišljenje eksperata kao referentni standard. Primjena takvih strategija upućivanja bolesnika dovela je do postavljanja dijagnoze u 33 do 45% ciljane populacije s aksijalnim SpA, a 41 – 62% imalo je nedijagnosticirani AS.⁶³ U originalnom tzv. Berlinskom algoritmu dijagnostičkog postupnika za aksijalni SpA ulazni kriterij bila je upalna križobolja.²⁸ Van der Berg i sur. usporedili su originalni Berlinski algoritam za dijagnozu aksijalnog SpA s dvije modifikacije u SPACE-ovoj kohorti i ASAS-ovoj kohorti.⁵⁶ Na temelju tih rezultata osmišljen je modificirani algoritam za dijagnozu aksi-

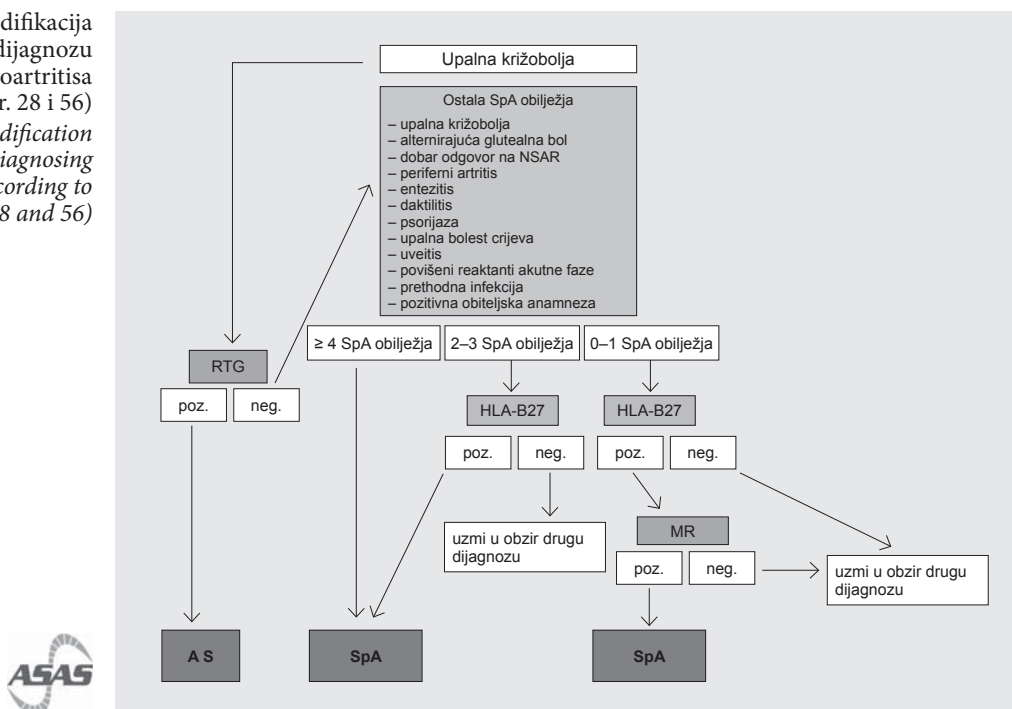
jalnog SpA u kojem je upalna križobolja isključena kao obvezni uključni kriterij i dodana je među ostala obilježja SpA (slika 3.).

Ova modifikacija uključuje ASAS-ove kriterije za aksijalni SpA, s visokim suglasjem o dijagnozi koju je postavio reumatolog i produktom omjera vjerojatnosti (*likelihood ratio product*) od 80% i više, ponajprije kao rezultatom redukcije pogrešne dijagnoze u sklopu algoritma. Algoritam je namijenjen reumatolozima za specifičnu populaciju mladih osoba s kroničnom križoboljom, a ne za neselekcioniranu populaciju bolesnika s kroničnom križoboljom, dok je za obiteljsku medicinu važno da odsutnost kronične križobolje ne isključuje dijagnozu aksijalnog SpA. Autori radne grupe koju je podupro ASAS razvili su novije preporuke za upućivanje bolesnika u kojih postoji sumnja nereumatologa na aksijalni SpA.⁶⁴ Zaključeno je da bi bolesnici s kroničnom križoboljom trajanja 3 mjeseca i duže i početkom boli prije 45. godine života trebali biti upućeni reumatologu ako je prisutan barem jedan od ovih parametara: upalna križobolja, pozitivan HLA-B27, sakroileitis potvrđen slikovnom metodom (MR ili nativni radiogrami), periferne manifestacije (artritis, entezitis, daktilitis), izvanzglobne manifestacije (psorijaza, upalna bolest crijeva, uveitis), pozitivna obiteljska anamneza na SpA, dobar odgovor na NSAR i povišeni reaktanti akutne faze. Sadašnja preporuka nije toliko određena kao prijašnja, već znači univerzalni i fleksibilni pristup koji se može primijeniti na lokalnu regulativu, standarde kliničke prakse i s obzirom na različite liječnike koji upućuju bolesnika reumatologu.

Pozitivan nalaz sakroileitisa na MR-u jedan je od ključnih elemenata za ranu dijagnozu aksijalnog SpA,

SLIKA 3. ASAS-ova modifikacija Berlinskog algoritma za dijagnozu aksijalnog spondiloartritisa (prema referencijama br. 28 i 56)

FIGURE 3. ASAS modification of Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis (according to References 28 and 56)



a još se istražuju odnosi između takvih upalnih lezija i kliničkih obilježja bolesti. U longitudinalnoj studiji Navarro-Compán i sur. evaluirani su bolesnici iz kohorte DESIR, dobi 18 – 50 godina, koji su imali upalnu križobolju trajanja između 3 mjeseca i 3 godine i s vjerojatnošću da se radi o SpA većom od 50% (temeljeno na ocjeni liječnika koji ih je uključio). U bolesnika koji su imali ispunjene ASAS-ove kriterije za aksijalni SpA nađena je longitudinalna povezanost upalnih promjena na sakroilijakalnim zglobovima s kliničkom aktivnosti bolesti (napose ako je mjerena ASDAS-indeksom) te s muškim spolom, o čemu treba voditi računa u kliničkoj praksi.⁶⁵

Iako je definicija pozitivnosti nalaza upale sakroilijakalnih zglobova na MR-u temeljena na leziji, istraživanja su nastojala evaluirati vrijednost MR-a cijelog tijela u postavljanju dijagnoze aksijalnog SpA. Tako su Weber i sur. u 32 bolesnika sa SpA koji su zadovoljavali modificirane Njujorške kriterije i imali klinički aktivnu bolest (BASDAI \geq 4) učinili sagitalni MR cijelog tijela i konvencionalni MR kralježnice. I jedna i druga metoda pokazale su visoku korelaciju i usporedivu povezanost u smislu detekcije aktivnih upalnih lezija u kralježnici u bolesnika s klinički aktivnim SpA.⁶⁶ Nadalje, Poggenborg i sur. istražili su učestalost i raspodjelu upalnih i strukturnih lezija u bolesnika sa SpA, PsA i u zdravih osoba primjenom MR-a cijelog tijela i konvencionalnog MR-a. Globalni BME-skorovi za MR cijelog tijela i za aksijalne zglobove i za periferne bili su viši u PsA i SpA nego u zdravih osoba (u oba slučaja $p < 0,05$). Također, primjenom MR-a cijelog tijela češće su detektirane strukturne promjene, erozije, ankiloza i masna infiltracija u bolesnika sa SpA nego u zdravih kontrola. Stoga su autori zaključili da MR cijelog tijela omogućava simultanu ocjenu perifernih i aksijalnih zglobova u bolesnika sa SpA i PsA te vizualizaciju raspodjele upalnih i strukturnih promjena, a mogu se odrediti i globalni skorovi.⁶⁷ Naravno, kod primjene MR-a cijelog tijela postavlja se pitanje isplativosti, tj. omjera troškova i korisnosti metode.

Glavna pitanja i nedoumice u vezi s ASAS-ovim kriterijima

ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji koji se odnose na aksijalni SpA svakako su dobrodošli i znače važan napredak u ovom području. Ipak, postoje neriješena pitanja zbog čega su sve glasnjija stajališta nekih stručnjaka da su potrebne njihove izmjene ili čak stvaranje novih kriterija.

Simptomi najčešće dovode bolesnika liječniku, no što se tiče simptoma bolesnika s aksijalnim SpA oni mogu biti varijabilni ili čak intermitentni, a i bolesnici ih različito doživljavaju. Upalna je križobolja jedan od glavnih simptoma bolesnika s aksijalnim SpA, ali mora se voditi računa da su neki njezini elementi vrlo česti

u općoj populaciji te se tomu ne posvećuje dovoljno pažnje.⁶⁸

Mnogi bolesnici sa SpA imaju i aksijalne i periferne simptome, koji tijekom vremena u dominantnosti mogu fluktuirati. U prospektivnoj kohortnoj studiji bolesnika s nediferenciranim SpA na početku ih je 28,8% imalo upalnu križobolju, a svega 8,1% bol u natkoljenicama. Međutim, tijekom 5 do 10 godina praćenja upalna križobolja i bol u natkoljenicama bile su nađene u 67,6, odnosno 53,2% tih bolesnika.⁴⁴ Stoga se s pravom postavlja pitanje razdvajanja bolesnika na aksijalni i periferni SpA.^{44,69} ASAS-ovi kriteriji nisu predvidjeli situaciju da se bolesnici mogu reklasificirati, što može utjecati na terapijske odluke, uključujući primjenu bioloških lijekova. Dakle, na ovaj se način mogu zadovoljiti klasifikacijski kriteriji kod dobro definiranih i različitih bolesti, ali ne i oni koji uključuju dvije različite kategorije iste bolesti. Radi razlikovanja aksijalnog SpA prema perifernom SpA možda bi bilo bolje da se kriteriji za aksijalni SpA primjenjuju samo u bolesnika koji imaju upalnu križobolju bez obzira na to jesu li pridružene periferne manifestacije, dok bi kriterije za periferni SpA trebalo primjenjivati samo za bolesnike koji imaju jedino periferne manifestacije.³¹ U samoj ASAS-ovoj kohorti 36,3% bolesnika s aksijalnim SpA imalo je prethodni ili sadašnji periferni artritis, a 14,2% s perifernim SpA imalo je u prošlosti upalnu križobolju, iako ne i trenutačno. Nadalje, u bolesnika s perifernim SpA koji su imali i radiološke pretrage 19,5% imalo je utvrđeni sakroileitis na nativnom radiogramu prema Njujorškim kriterijima, a čak 44% imalo je sakroileitis na MR-u. Od 34 bolesnika s definitivnim radiografskim sakroileitisom njih 7 navelo je simptome sukladne upalnoj križbolji u prošlosti, ali nijedan od njih nije razmotren da ima AS, što vjerojatno ne odražava stanje u kliničkoj praksi. Iako su osjetljivost i specifičnost kriterija da klasificiraju pacijente s aksijalnim SpA zadovoljavale (82,9, odnosno 84,4%), za sam slikovni krak osjetljivost je bila 66,2%, a specifičnost 97,3%, dok je za klinički krak osjetljivost bila 56,6%, a specifičnost 83,3%.^{18,40} Potonje brojke temeljene su na svim bolesnicima koji su ispunjavali klinički krak kriterija, bez obzira na stanje utvrđeno s pomoću slikovnog kraka. Navedeno upućuje da konstrukcija ASAS-ovih kriterija s dva kraka povisuje njihovu osjetljivost na račun znatnoga gubitka u specifičnosti slikovnog kraka, što bi trebala biti jedna od najvažnijih odrednica klasifikacijskih kriterija. Uz praktičnu primjenu kao dijagnostičkih kriterija, što je, kako je prije objašnjeno, upitno, klasifikacijski se kriteriji nerijetko rabe i u svrhu edukacije i komunikacije. Postavlja se pitanje što s bolesnicima koji iz bilo kojih razloga (nedostupnost ili drugo) ne mogu učiniti MR SI zglobova. U praksi će se onda rabiti klinički krak, a takva različita upotreba pojedinih dijelova kriterija od različitih liječ-

nika dovodi do nedosljednosti i potencijalni je izvor heterogenosti. Ako se još nađu spondilofiti koji sličje sindezmofitima, dakle, promjene na kralježnici koje za podlogu imaju degenerativne, a ne upalne promjene, bolesnici će biti pogrešno klasificirani/dijagnosticirani.^{70,71}

Da ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji imaju performance u različitim okruženjima, može se vidjeti iz nekoliko primjera. U studiji iz Tromsa u Norveškoj klinički krak ASAS-ovih kriterija bio je primijenjen u bolesnika s kroničnom križoboljom te je nađeno da samo njih 8,4% zadovoljava te kriterije.⁷² U nizozemskoj studiji koja je uključila tipizaciju HLA-B27 prema nalazu nativnog radiograma zdjelice i MR-u sakroilijakalnih zglobova, 23,6% bolesnika s kroničnom križoboljom zadovoljilo je kriterije za aksijalni SpA.⁷³ Mora se naglasiti da je u norveškoj studiji u odnosu prema nizozemskoj bio veći postotak muškaraca i veći postotak ispitanika s pozitivnim HLA-B27, s tim da je prevalencija HLA-B27 u nizozemskoj studiji bila neočekivano niska kada govorimo o populaciji bolesnika s neradiografskim aksijalnim SpA. Ovo je primjer kako višekračni nacrt ASAS-ovih klasifikacijskih kriterija može dovesti do povišene heterogenosti između populacija bolesnika koji se odabiru na temelju tih kriterija. Danska studija na uzorku od 1020 bolesnika s perzistirajućom križoboljom koji nisu imali prethodnu dijagnozu SpA izvijestila je o prevalenciji sakroileitisa primjenom MR-a prema ASAS-ovoj definiciji od 21%.⁷⁴ Stoga se predlaže provođenje novih studija koje bi istražile minimalne zahtjeve za definiciju sakroileitisa primjenom MR-a.

Glede upućivanja bolesnika reumatologu postoje određene nedoumice i optimalna se strategija još traži. Primarna zdravstvena zaštita većinom je mjesto gdje se „regrutiraju“ bolesnici sa sumnjom na aksijalni SpA. Međutim, primjena ASAS-ovih kriterija u tom okruženju gdje je predtestna vjerojatnost aksijalnog SpA oko 5% u bolesnika s križoboljom, a rezultirajuća posttestna vjerojatnost za njegovu dijagnozu nije viša od 20%, rezultira visokim brojevima lažno pozitivnih bolesnika koji zadovoljavaju ASAS-ove kriterije iako u biti nemaju aksijalni SpA. Posljedično ti su bolesnici kandidati za biološke lijekove, koji im, dakle, neće koristiti, dok potencijalno uzrokuju nuspojave. Posljednje objavljene preporuke za rano upućivanje bolesnika sa sumnjom na aksijalni SpA koje je poduprla ASAS-grupa kritizirane su da su razvijene samo na temelju Delphi-procesa, a nisu testirane u kliničkoj praksi, da u njihovoj izradi nisu sudjelovali liječnici primarne zdravstvene zaštite, a nije jasno ni je li samo jedan dodatni kriterij uz kroničnu križobolju koja je započela prije 45. godine dovoljan za upućivanje reumatologu.⁷⁵ Dvije recentno objavljene studije CaFaSpA (*CAse Finding Axial SPondyloArthritis*) uključile su veliku kohortu

bolesnika (n = 941) s kroničnom križoboljom, dobi između 18 i 45 godina iz primarne zdravstvene zaštite, a ispitanici su bili podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj obradi.^{73,76} Nađeno je da 19% ima aksijalni SpA definiran prema ASAS-ovim kriterijima. Ako bi se primijenile ASAS-ove preporuke za upućivanje reumatologu, njih 800 bilo bi upućeno, što znači osjetljivost od 100%, ali specifičnost od svega 19%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 23%. Dakle, ova je studija upozorila na visoku osjetljivost, ali nisku specifičnost ovih ASAS-ovih preporuka, a ako se uporabe dva dodatna kriterija (uz kroničnu križobolju), osjetljivost ostaje 100%, dok specifičnost raste na 60%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 38%. Stoga autori smatraju da je ovo vrijedan nalaz, temeljen na populaciji iz primarne zdravstvene zaštite, koji upozorava na potrebu izmjene strategija upućivanja bolesnika reumatologu.

Općenito, znanje nereumatologa u području SpA je nedostatno, što je izazov u postavljanju pravodobne dijagnoze. Tako su Mathieson i sur. željeli ocijeniti znanje i praksu u sklopu sekundarne skrbi za bolesnike s aksijalnim SpA i upalnom križoboljom.⁷⁷ Radilo se o specijalistima ortopedima, oftalmolozima, gastroenterolozima, spinalnim kirurzima, dermatolozima i specijalistima genitourinarne medicine. Većina je navela da se u praksi susrela s bolesnicima koji imaju upalnu križobolju, ali 81% njih nikad nije čulo za termin neradiografski aksijalni SpA, dok je pristup dijagnostici i liječenju znatno varirao. U recentnoj studiji provedenoj u okviru primarne zdravstvene zaštite, nakon pažljive evaluacije 24% bolesnika s kroničnom križoboljom koja je započela prije 45. godine klasificirano je da imaju aksijalni SpA.⁷³

Definicija pozitivnog nalaza MR-a na sakroilijakalnim zglobovima kompatibilnog s dijagnozom SpA još je predmet rasprava, napose u svjetlu činjenice da su neki radovi pokazali kako samo 30 – 50% bolesnika s aksijalnim SpA ima pozitivan nalaz aktivnog sakroileitisa na MR-u prema ASAS-ovoj definiciji.^{78,79} Mora se imati na umu da BME na sakroilijakalnim zglobovima nije savršeno specifičan za upalu, već se može naći i u drugim stanjima uključujući i mehanički stres, što, dakle, rezultira pogrešnom interpretacijom takvog nalaza.³² Definicija pozitivnog nalaza na MR-u u klasifikacijske svrhe temeljena je na vidljivoj leziji, koja se odnosi na suphondralni ili periartikularni BME na STIR-sekvenciji ili postkontrastnoj T1-mjerenoj slici s potiskivanjem signala masti, što je različito od globalne ocjene sakroilijakalnih zglobova koja se primjenjuje u kliničkoj praksi.³² Erozijske sakroilijakalnih zglobova imaju višu specifičnost nego BME pa bi se uključivanjem erozija u takvu definiciju temeljenu na leziji za pozitivan nalaz poboljšala osjetljivost, a vjerojatno da se ne šteti specifičnosti.⁸⁰ Radi određivanja kandidacijskog kriterija za pozitivni nalaz na sakroilijakalnim

zglobovima temeljenog na leziji Weber i sur. napravili su usporedbu prema globalnoj evaluaciji koju su učinili stručnjaci. Radilo se o dvije kohorte konsekvativnih bolesnika s križoboljom, u dobi od 50 godina i manje, s medijanom trajanja simptoma 1, 3 i 10 godina, koji su bili upućeni zbog sumnje na SpA (kohorta A) ili koji su imali akutni prednji uveitis i križobolju (kohorta B). Za obje kohorte globalna ocjena promjena na sakroilijakalnim zglobovima pokazala je višu specifičnost (kohorta A 0,95; kohorta B 0,83) u odnosu prema ASAS-ovoj definiciji (0,76 odnosno 0,74). Skor za BME viši od 3 ili 4 pokazao je sličnu specifičnost kao i globalna ocjena, dok su erozije ≥ 2 i/ili BME ≥ 3 ili ≥ 4 bile povezane s usporedivo visokom osjetljivošću u odnosu prema globalnoj ocjeni, a bez utjecaja na specifičnost. Stoga su autori zaključili i predlažu da kriteriji temeljeni na lezijama za pozitivni sakroileitis na MR-u trebaju uključiti BME i/ili erozije.⁸¹

Postoje nedoumice treba li u definiciju pozitivnog nalaza sukladnog neradiografskom aksijalnom SpA uključiti promjene na kralježnici vidljive na MR-u. Naime, odavno je poznato da u nekih bolesnika klinički simptomi u vezi s kralježnicom, pa i radiografske promjene sukladne AS-u, mogu više godina prethoditi radiografskom sakroileitisu. To su uočili još 1961. de Sèze i Lequesne koji su predložili prve dijagnostičke kriterije za spondilitis bez potrebe radioloških promjena na sakroilijakalnim zglobovima.⁶⁰ Muhammed Khan je 1985. za te bolesnike predložio naziv „spondilitička bolest bez radiografskog dokaza sakroileitisa“.⁸² Naravno, MR je donio nove mogućnosti ranog otkrivanja promjena na kralježnici. Tako su van der Heijde i sur. evaluirali mogućnost MR-a da identificira znakove upale u području kralježnice u bolesnika s aktivnim neradiografskim aksijalnim SpA. Rezultati su pokazali da je skor 2 i veći imalo 40% ispitanika za upalu sakroilijakalnih zglobova, a 52% za upalu u području kralježnice. Osim toga 49% bolesnika sa sakroilijakalnim skorom manjim od 2 imalo je spinalni skor 2 i veći, što sugerira da su imali veću upalu na kralježnici nego na sakroilijakalnim zglobovima. Najčešće područje kralježnice s upalnim promjenama jesu donja prsna i slabinska kralježnica. Zaključak je autorâ bio da se upalne promjene na kralježnici primjenom MR-a mogu naći u oko polovice bolesnika klasificiranih da imaju neradiografski aksijalni SpA, a bez znatnog nalaza na MR-u u smislu upale sakroilijakalnih zglobova, što upućuje na eventualnu potrebu uključivanja nalaza MR-a kralježnice u definiciju aksijalnog SpA.⁸³ De Hooge i sur. istražili su u bolesnika s kroničnom križoboljom koja je počela prije 45. godine i trajala oko 1 godine, promjene na sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici primjenom MR-a. Rezultati su pokazali da je prisutnost najmanje pet masnih promjena i/ili erozija na MR-u sakroilijakalnih zglobova i najmanje pet upalnih lezija

ili najmanje pet masnih lezija na MR-u kralježnice prihvatljivo u razlikovanju bolesnika s aksijalnim SpA u odnosu prema onim bolesnicima koji nemaju aksijalni SpA, i to sa specifičnošću višom od 95%.⁸⁴ I ovaj rad upozorava na moguću potrebu mijenjanja kriterija pozitivnog nalaza koji bi bio sukladan dijagnozi neradiografskog aksijalnog SpA.

ASAS-ovi kriteriji ograničeni su na bolesnike u kojih su simptomi počeli prije 45. godine života i stoga ne obuhvaćaju cjelokupni klinički spektar bolesnika s aksijalnim SpA, dakle, onih bolesnika koji imaju svoj kasni početak. Kao i ESSG-ovi kriteriji i ASAS-ovi imaju svoje ključne kriterije pa bolesnici s izvanzglobnim manifestacijama kao što su prednji akutni uveitis, aortitis ili npr. atrioventrikularni blok koji katkad mogu prethoditi zglobnim manifestacijama, ovim kriterijima nisu pokriveni. Za razliku od mišljenja Europske medicinske agencije (EMA) labava, odnosno nedovoljno dobro određena definicija neradiografskog aksijalnog SpA je za FDA (*Food and Drug Administration*) bila glavni razlog odbijanja odobrenja registracije TNF-alfa-inhibitora u toj indikaciji u SAD-u.⁸⁵ Nakon te odluke na godišnjem sastanku američke stručne udruge *Spondyloarthritis Research and Treatment Network* (SPARTAN) 88% članova bilo je za to da se ili modificiraju postojeći kriteriji ili da se stvore novi klasifikacijski kriteriji za aksijalni SpA.⁸⁶

Odgovori na pitanja i nedoumice o ASAS-ovoj klasifikaciji i njezinoj dijagnostičkoj vrijednosti

Najvažnije primjedbe na ASAS-ove klasifikacijske kriterije za aksijalni SpA jesu da su prelabavi i da uključuju bolesnike koji nemaju SpA.⁸⁷ Iako su nedavne studije sugerirale da bi klinički krak kriterija mogao biti glavni „krivac“ za takve razlike, te su iste studije, također, pokazale da bolesnici klasificirani putem slikovnog ili kliničkog kraka imaju vrlo veliku sličnost glede prisutnosti SpA-obilježja i tereta kliničkih simptoma.^{79,88} Većina validacijskih studija ASAS-ovih kriterija bila je presječnog nacrtâ, s izuzetkom jedne studije praćenja u kineskoj populaciji,⁸⁹ dok se prediktivna vrijednost najbolje može odrediti u longitudinalnom nacrtu. Stoga je provedeno istraživanje s ciljem određivanja prediktivne vrijednosti ASAS-ovih klasifikacijskih kriterija za SpA, u koje je bilo uključeno 909 bolesnika iz 22 centra.⁹⁰ Bolesnici su imali ili kroničnu križobolju ili periferni artritis ili entezitis ili daktilitis, a prediktivna je vrijednost kao vanjski standard imala dijagnozu eksperta reumatologa. Ukupno su bila praćena 564 bolesnika sa srednjim vremenom praćenja od 4,4 godine (raspon 1,9 – 6,8 godina) i 70,2% dobilo je dijagnozu SpA od reumatologa. Njih 335 zadovoljilo je kriterije za aksijalni ili periferni SpA, a nakon raz-

doblja praćenja u njih 309 dijagnosticiran je SpA, što znači da je pozitivna prediktivna vrijednost SpA-kriterija 92,2%, i to za aksijalni SpA 93,3%, a za periferni SpA 89,5%. Pozitivna prediktivna vrijednost samo za klinički krak bila je 88%, a za klinički plus slikovni krak 96%, dok je samo za slikovni krak bila 86,2% i za slikovni krak +/- klinički krak 94,7%. Serije analize osjetljivosti dale su slične rezultate raspona od 85,1 do 98,2%. U zaključku autori su naveli da je pozitivna prediktivna vrijednost i za aksijalni i za periferni SpA nakon oko 4 godine praćenja izvrsna i da slikovni i klinički krak kriterija za aksijalni SpA imaju sličnu prediktivnu vrijednost te da su zaista komplementarni. S druge strane, nađena je nešto niža negativna prediktivna vrijednost, što bi trebalo interpretirati oprezno u kontekstu longitudinalnih studija, posebno o SpA, koje često prikazuju karakter razvoja i povećanja broja manifestacija tijekom vremena. I zaista, tijekom praćenja u oko 1/3 bolesnika razvilo se najmanje jedno od dodatnih obilježja SpA, što objašnjava činjenicu zašto su neki bolesnici koji nisu zadovoljavali ASAS-ove kriterije na početku kasnije dobili tu dijagnozu. Dakle, negativna prediktivna validnost može odražavati broj bolesnika sa SpA koji na početku nisu zadovoljavali kriterije, ali može označavati i prirodni fluktuirajući tijek same bolesti. Iako se, dakle, tvrdilo da klinički krak kriterija za aksijalni SpA poboljšava osjetljivost kriterija, ali kompromitira specifičnost, nalaz ovog istraživanja to ne potvrđuje. Također, ovim se istraživanjem pokazalo dominantno mjesto sakroileitisa vidljivog na MR-u u okviru ASAS-ovih kriterija za aksijalni SpA. Tako su gotovo svi bolesnici koji su imali sakroileitis bili klasificirani kao pozitivni i većina njih imala je sakroileitis samo na MR-u, dakle bez radiografskog sakroileitisa. Također, većina od njih bila je dijagnosticirana da ima aksijalni SpA i u vremenu praćenja (pozitivna prediktivna vrijednost 94,9%), što pokazuje kako dobro kriteriji za aksijalni SpA odražavaju očekivanja reumatologa u smislu da sakroileitis detektiran MR-om može razlikovati bolesnike koji imaju ili nemaju aksijalni SpA. Prevalencija HLA-B27-pozitivnosti u bolesnika s perifernim SpA je, očekivano, bila prilično niža (48,3%) od one prema bolesnicima s aksijalnim SpA, a to je nađeno i npr. u recentnoj studiji kohorte rane klinike za artritis (47,5%).⁹¹ Najvažnija ograničenja studije jesu značajni broj bolesnika bez podataka o praćenju te nedostatni podaci glede MR-a, što su sve obilježja opservacijskih studija. Dodatno je ograničenje što su podaci u nekih bolesnika skupljeni samo na temelju samoizvještavanja, a ne kliničkog pregleda, iako je prediktivna vrijednost ASAS-ovih kriterija u svih bolesnika u odnosu prema onima koji su se fizički prezentirali na vizitama praćenja bila slična, što dodatno daje kredibilitet samoizvještavajućim podacima.⁹⁰

Glede pitanja je li definicija pozitivnog nalaza MR-a na sakroilijakalnim zglobovima odgovarajuća i bi li se trebale uključiti strukturne promjene na tim zglobovima, kao i promjene na kralježnici, nedavno je ASAS-ova radna grupa ponovo analizirala ove aspekte i zaključila da nema potrebe za mijenjanjem osnovne definicije pozitivnog nalaza sakroileitisa. Termini BME i osteitis smatraju se ekvivalentima u tom kontekstu, a prisutnost upale je osnovni element potreban za sadašnju definiciju pozitivnog nalaza na MR-u iako uz svjesnost činjenice da se može naći i u drugim bolestima/stanjima te biti incidentan nalaz. BME može biti povezan sa znakovima strukturnih oštećenja kao što su skleroza ili erozija i evaluacija strukturnih promjena. Napose erozija može povećati povjerenje u klasifikaciju aksijalnog SpA naglašavajući važnost simultane ocjene na T1-mjerenju slici i sekvencijama s potiskivanjem masti, kao i kontekstualne interpretacije nalaza MR-a. Međutim, zaključeno je da dodavanje bilo kojeg obilježja strukturnih promjena ovoj definiciji (kao pozitivan nalaz MR-a sakroilijakalnih zglobova) nema jasan učinak na klasifikaciju. To dijelom može biti zbog različitih protokola provođenja MR-a, a i zbog stalnog razvoja njegove tehnologije, odnosno različitih razina do kojih bi se moralo ići u definiciji pozitivnog nalaza. Također, zaključeno je da nema podataka koji bi upućivali na dodatni učinak uključivanja promjena na kralježnici u postojeću definiciju.⁹²

U nekim istraživanjima kao što je ono kohorte GESPIC (*German Spondyloarthritis Inception Cohort*) uspoređeni su bolesnici s utvrđenim ranim AS-om i oni s neradiografskim SpA, s tim da je dijagnozu potonjega odredio nadležni reumatolog, a istraživanje je bilo provedeno prije publikacije ASAS-ovih kriterija. Rezultati su pokazali da su klinička obilježja, prisutnost HLA-B27 i stupanj aktivnosti bolesti bili dosta slični između te dvije grupe.³⁷ Poznato je da bolesnici s neradiografskim aksijalnim SpA imaju viši postotak udjela ženskog spola i nešto niži CRP u odnosu prema bolesnicima s AS-om^{37,93,94} te postoji hipoteza da su muški spol i povišeni CRP rizični čimbenici za progresiju radiografskih promjena,^{21,95} što barem djelomično objašnjava razlike u subpopulaciji tih bolesnika. Međutim, velika sličnost u važnim kliničkim pokazateljima kao što su teret bolesti, aktivnost bolesti (samoizvještavajuće) i stupanj funkcionalne nesposobnosti ide u prilog sadašnjem ujedinijućem konceptu, odnosno klasifikaciji u kojoj su neradiografski aksijalni SpA i AS dva entiteta u spektru iste bolesti.³⁷

Glede mišljenja da bi u algoritmu upućivanja bolesnika sa sumnjom na aksijalni SpA pivotalnu ulogu trebala imati upalna križobolja, najbolji demanti takvog stava jest rad Arnbaka i sur., koji su na uzorku bolesnika s kroničnom križoboljom pokazali manjkavost takvog pristupa, a u svojem su radu ispunjavanje

ASAS-ovih kriterija za aksijalni SpA temeljili samo na standardiziranom prikupljanju podataka i na upitniku za upalnu križobolju, neovisno o postojanju ili nepostojanju drugih obilježja SpA (npr. nalaz MR-a ili nalaz laboratorijskih pretraga).⁵³ Na taj su način autori isključili ili barem znatno smanjili rizik od tzv. cirkularnosti (ako isti stručnjak daje dijagnozu SpA, vjerojatnije je da će u svojoj analizi više uključiti ili biti više za pozitivan status glede upalne križobolje), dok, s druge strane, upravo populacija neselekcioniranih bolesnika s kroničnom križoboljom odražava pravu sliku kliničke prakse.

Uspješna primjena algoritama radi što ranije pravilne dijagnoze aksijalnih SpA pretpostavlja znanje liječnika primarne zdravstvene zaštite o SpA i to je jedan od važnih čimbenika potrebnih za pravilno upućivanje tih bolesnika reumatologu. Kvalitativna studija koja je uključila liječnike obiteljske medicine pokazala je da su oni svjesni klasičnih, ali kasnih promjena koje se događaju u aksijalnim SpA kao što su hiperkifoza i kralježnica poput trstike (bambusa). Međutim, nađeno je da je znanje o cijelom spektru bolesti uključujući rane simptome i ostala obilježja SpA (npr. izvanzglobne manifestacije) ograničeno.⁹⁶ Također, u radu van Oona i sur. evaluirana su praktična znanja specijalista i specijalizanata obiteljske medicine u smislu prepoznavanja i upućivanja bolesnika sa sumnjom na SpA.⁹⁷ Rezultati su pokazali da su liječnici koji su prošli edukaciju znatno bolje prepoznavali i pravilno upućivali bolesnike sa SpA u usporedbi s kontrolnom skupinom. Slično tomu Harrison i sur. istražili su učinak kampanje putem TV-a radi podizanja svijesti o AS-u.⁹⁸ Nakon 3 mjeseca kampanje znatno je poraslo upućivanje bolesnika koji su imali sumnju na AS u odnosu prema 3 mjeseca prije kampanje (63%), dok se upućivanje zbog drugih razloga nije mijenjalo. Prosječna dob bolesnika koji su upućeni i onih kojima je postavljena dijagnoza nije se promijenila, a omjer muškarci/žene bio je 1 : 1 u osoba koje su upućene da imaju sumnju na AS i 2 : 1 u onih u kojih je dijagnoza AS-a postavljena. Broj bolesnika kojima je na temelju upućivanja postavljena dijagnoza AS-a također je povećan ($p = 0,0576$). Sve navedeno upućuje na korisnost edukacije liječnika, ponajprije onih obiteljske medicine, ali i pozitivnih učinaka javnih kampanja. U Hrvatskoj su Hrvatska liga protiv reumatizma i Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice organizirale akciju naziva „Ne okrećite leđa križbolji“, specifično usmjerenu na traženje i pravilno upućivanje bolesnika sa simptomima aksijalnog SpA. Akcija se provodi pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja RH, podupiru ju ugledne organizacije, stručna društva i udruga građana, a usmjerena je i na opću populaciju i na bolesnike s kroničnom križoboljom te na liječnike, napose one primarne zdravstvene zaštite. Njome se po-

većava svijest i provodi edukacija, a putem *web*-aplikacije moguće je prijaviti bolesnike na pregled u uključnim klinikama, čime se ranije postavlja dijagnoza, započinje s odgovarajućim liječenjem te se smanjuju oštećenja i onesposobljenost.

ASAS-ovi kriteriji za aksijalni SpA, s uvođenjem naziva radiografskog i neradiografskog aksijalnog SpA, pokušaj su pomirbe između onih koji žele ujediniti ove bolesti i onih koji ih žele razdvojiti. Neki problemi opstaju i u klasifikaciji i u kliničkoj praksi, a u stručnoj javnosti nastavlja se s istraživanjima i s raspravom kojom se nastoji razumjeti koliko su ta dva termina slična, odnosno različita u genetičkom, kliničkom, biološkom i prognostičkom smislu. Klasifikacijske i dijagnostičke kriterije treba smatrati dinamičnim konceptom, otvorenima modifikacijama i ažuriranjima. Vjerujem da će buduća istraživanja uspjeti razjasniti neke od nedoumica i da će se u što potpunijem smislu ostvariti misija samog ASAS-a, a to su potpora i promoviranje translacije i kliničkih istraživanja u području SpA uključujući ove ciljeve: povećanje svijesti o SpA, postizanje što ranije pravilne dijagnoze, razvoj i validacija alata za ocjenu i evaluaciju modaliteta liječenja.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

LITERATURA

1. Baker SA, Weisman MH. Introduction to the unifying concepts of spondyloarthropathy, including historical aspects of the disease. U: Weisman M, van der Heijde D, Reveille J (ur.). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006, str. 1–6.
2. Saleem SN, Hawass Z. Ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in royal Egyptian mummies of 18th–20th dynasties? CT and archeology studies. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3311–6.
3. Ledén I, Götherström A, Drenzel L, Svensson B. HLA-B27 sequences identified in a mediaeval skeleton with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:757–8.
4. Bywaters EGL. Historical perspectives in the aetiology of ankylosing spondylitis. *Brit J Rheumatol*. 1983;22(Suppl 2):1–4.
5. Marche J. Fiessinger-Leroy-Reiter syndrome and ankylosing spondylitis: relationship and nosology. *Rev Rhum*. 1954;21:320–8.
6. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum*. 1964;7:93–7.
7. Amor B. Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (Oculo-urétror-synovial). U: Coste F (ur.). *Progrès en Rhumatologie*. Paris: Medicales Flammarion; 1968, str. 309–50.
8. Wright V, Reed WB. The link between Reiter's syndrome and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1964;23:12–21.
9. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behçet's syndrome. *Medicine*. 1974;53:343–64.

10. Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R i sur. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 (Suppl3):iii51–iii60.
11. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85–9.
12. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A i sur. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218–27.
13. Guignard S, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and classification criteria. U: Wisman M, van der Heijde D, Reveille J (ur.). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies.* Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006, str. 132–44.
14. Taylor WJ, Robinson PC. Classification criteria: peripheral spondyloarthropathy and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:317–23.
15. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis.* 1962;13:291–2.
16. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacroiliitis in eight populations. *Ann Rheum Dis.* 1966;25:528–33.
17. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1973;32:354–63.
18. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8.
19. Feldkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61–6.
20. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369:1379–90.
21. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52:1000–8.
22. Hollingsworth PN, Cheah PS, Dawkins RL, Owen ET, Calin A, Wood PH. Observer variation in grading sacroiliac radiographs in HLA-B27 positive individuals. *J Rheumatol.* 1983;10:247–54.
23. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewe R, Wijers R, van der Heijde D i sur. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis.* 2003;62:519–25.
24. Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1535–40.
25. Vogler JB 3rd, Brown WH, Helms CA, Genant HK. The normal sacroiliac joint: a CT study of asymptomatic patients. *Radiology.* 1984;151:433–7.
26. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term „non-radiographic axial spondyloarthritis“ is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:791–4.
27. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:102–9.
28. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535–43.
29. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1241–8.
30. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listig J, Brandt J, Braun J i sur. The development of Assessment of Spondylo-Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:770–6.
31. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J i sur. The development of Assessment of Spondylo-Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83.
32. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X i sur. Defining active sacroiliitis on Magnetic Resonance Imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1520–7.
33. Mau W, Zeidler H, Mau R, Maiewski A, Freyschmidt J, Stangel W i sur. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol.* 1988;15:1109–14.
34. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EMA, Sivera F, Coates LC i sur. Severity of baseline magnetic resonance imaging – evidence sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3413–8.
35. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:375–80.
36. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:56–60.
37. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H i sur. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60:717–27.
38. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815–22.
39. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ i sur. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39–47.
40. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G i sur. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early non-radiographic axial spondyloarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2091–102.
41. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in

- patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2702–12.
42. O'Shea F, Salzone D, Inman R. The challenge of early diagnosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:5–7.
 43. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:110–18.
 44. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol.* 2010;37:1195–9.
 45. Ruderman E, Strand V, Joshi A, Bao Y, Betts K, Chopra P i sur. Spondyloarthritis Epidemiology and Burden Phase 2 [SPEED 2] Study: disease progression in axial spondyloarthropathy (SpA) [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S1052–3.
 46. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, Hoang VV, Thevenin F, Reijnierse M i sur. Genetic (HLA B27), environmental (smoking) and inflammatory (MRI positivity) factors are independent predictors of radiographic progression of the sacroiliac joints in early axial non-radiographic spondyloarthritis [Abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:757.
 47. Poddubnyy D, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Brief Report: Clinical course over two years in patients with early non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis without anti-tumor necrosis factor α treatment: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2369–75.
 48. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol.* 1995;34:1074–7.
 49. Pisetsky D. The choosing wisely initiative: does it have your back? *Arthritis Res Ther.* 2013;15:117.
 50. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237:2613–4.
 51. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:569–78.
 52. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E i sur. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784–8.
 53. Arnbak B, Hendricks O, Hørslev-Petersen K, Jurik AG, Pedersen SJ, Østergaard M i sur. The discriminative value of inflammatory back pain in patients with persistent low back pain. *Scand J Rheumatol.* 2016;45:321–8.
 54. Keeling SO, Majumdar SR, Conner-Spady B, Battié MC, Carroll LJ, Maksymowych WP. Preliminary validation of a self-reported screening questionnaire for inflammatory back pain. *J Rheumatol.* 2012;39:822–9.
 55. O'Shea FD, Boyle E, Salonen DC, Ammendolia C, Peterson C, Hsu W i sur. Inflammatory and degenerative sacroiliac joint disease in a primary back pain cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:447–54.
 56. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, Sieper J, van Gaalen F, Reijnierse M i sur. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SpondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1646–53.
 57. Rudwaleit M, Feldkeller E, Sieper J. Easy assessment of axial spondyloarthritis (early ankylosing spondylitis) at the bedside. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1251–2.
 58. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, Buss B, Listing J, Rudwaleit M i sur. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol.* 2011;38:2452–60.
 59. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, Mielants H, Choquette D, Pavelka K i sur. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1621–7.
 60. de Sèze S, Lequesne M. Rheumatoid spondylitis without sacroiliac changes – criteria of diagnosis. *Arch Interam Rheumatol.* 1961;4:351–62.
 61. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:659–63.
 62. Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1679–84.
 63. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:262–8.
 64. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, Sieper J, van der Heijde D, on behalf of the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1483–7.
 65. Navarro-Compán V, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Miceli-Richard C, Richette P i sur. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:874–8.
 66. Weber U, Hodler J, Jurik AG, Pfirrmann CWA, Rufibach K, Kissling RO i sur. Assessment of active spinal inflammatory changes in patients with axial spondyloarthritis: validation of whole body MRI against conventional MRI. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:648–53.
 67. Poggenborg RP, Pedersen SJ, Eshed I, Sørensen IJ, Møller JM, Madsen OR i sur. Head-to-toe whole-body MRI in psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects. *Rheumatology.* 2015;54:1039–49.
 68. Weisman MH, Witter JP, Reveille JD. The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–10. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:369–73.
 69. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1–3.
 70. Kjaer P, Korsholm L, Bendix T, Sorensen JS, Leboeuf-Yde C. Modic changes and their associations with clinical findings. *Eur Spine J.* 2006;15:1312–9.
 71. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology.* 1988;166:193–9.
 72. Bakland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:448–53.

73. van Hoesen L, Luime J, Han H, Vergouwe Y, Weel A. Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20–45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:446–53.
74. Arnbak B, Grethe Jurik A, Hørslev-Petersen K, Hendricks O, Hermansen LT, Loft AG i sur. Associations between spondyloarthritis features and MRI findings: a cross-sectional analysis of 1020 patients with persistent low back pain. *Arthritis Rheum*. 2016;68:892–900.
75. van Hoesen L, Koes BW, Hazes JMW, Weel AEAM. Evaluating the ASAS recommendations for early referral of axial spondyloarthritis in patients with chronic low back pain; is one parameter present sufficient for primary care practice? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):e68.
76. van Hoesen L, Vergouwe Y, de Buck PD, Luime JJ, Hazes JM, Weel AE. External validation of a referral rule for axial spondyloarthritis in primary care patients with chronic low back pain. *PLoS ONE* 2015;10:e0131963.
77. Mathieson HR, Merashli M, Gaffney K, Marzo-Ortega H. Poor awareness of inflammatory back pain and axial spondyloarthritis among secondary care specialists. *Clin Rheumatol*. 2016. [ePub ahead of print]. DOI:10.1007/s10067-016-3305-y.
78. van den Berg R, Lenczner G, Thevenin F, Claudepierre P, Feydy A, Reijnierse M i sur. Classification of axial SpA based on positive imaging (radiographs, and/or MRI of the sacroiliac joints) by local rheumatologists or radiologists versus central trained readers in the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2016–21.
79. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: Experience from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1492–9.
80. Weber U, Pedersen SJ, Zubler V, Rufibach K, Chan SM, Lambert RG i sur. Fat infiltration on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints has limited diagnostic utility in nonradiographic axial spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:75–83.
81. Weber U, Østergaard M, Lambert RGW, Pedersen SJ, Chan SM, Zubler V i sur. Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1976–82.
82. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum*. 1985;28:40–3.
83. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowycz WP, Brown MA, Lambert RG, Rathmann SS i sur. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:667–73.
84. de Hooge M, van den Berg M, Navarro-Compán V, Reijnierse M, van Gaalen F, Fagerli K i sur. Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1308–14.
85. Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F, Braun J, Burgos-Vargas R, Caplan L i sur. The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the Spondyloarthritis Research and Treatment Network and the Assessment of SpondyloArthritis International Society in Response to the US Food and Drug Administration's Comments and Concerns. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2649–56.
86. Deodhar A. Axial spondyloarthritis criteria and modified NY criteria: issues and controversies. *Clin Rheumatol*. 2014;33:741–7.
87. Robinson PC, Wordworth BP, Reveille JD, Brown MA. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:162–4.
88. Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:746–51.
89. Lin Z, Liao Z, Huang J, Jin O, Li Q, Li T i sur. Evaluation of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis in Chinese patients with chronic back pain: results of a 2-year follow-up study. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:782–9.
90. Sepriano A, Landewé R, van der Heijde D, Sieper J, Akkoc N, Brandt J i sur. Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1034–42.
91. van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, Huizinga T, van der Heijde D. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1366–9.
92. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KGA. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:0–6. [ePub ahead of print] DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208642.
93. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B i sur. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65:3096–106.
94. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C i sur. Do patients with nonradiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1415–22.
95. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H i sur. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1369–74.
96. van Onna M, Gorter S, van Meerendonk A, van Tubergen A. General practitioners' perceptions of the ability to identify and refer patients with suspected axial spondyloarthritis: a quantitative study. *J Rheumatol*. 2014;41:897–901.
97. van Onna M, Gorter S, Maiburg B, Waagenaar G, van Tubergen A. Education improves referral of patients suspected of having spondyloarthritis by general practitioners: a study with unannounced standardised patients in daily practice. *RMD Open* 2015;1(1):e000152. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000152. eCollection 2015.
98. Harrison AA, Badenhorst C, Kirby S, White D, Athens J, Stebbings S. Comparison of rates of referral and diagnosis of axial spondyloarthritis before and after an ankylosing spondylitis public awareness campaign. *Clin Rheumatol*. 2014;33:963–8.

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA BOLI U REUMATSKIM BOLESTIMA

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PAIN IN RHEUMATIC DISEASES

Melanie-Ivana Čulo, Jadranka Morović-Vergles

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

Adresa za dopisivanje:

Melanie-Ivana Čulo, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

e-mail: melanie_culo@yahoo.com

Primljeno: 9. rujna 2016.

Prihvaćeno: 16. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatske bolesti – patofiziologija; Bol – etiologija, klasifikacija, patofiziologija; Kronična bol – patofiziologija; Upala – patofiziologija; Nociceptori – fiziologija; Percepcija boli – fiziologija

SAŽETAK. Upalne reumatske bolesti karakterizira kronična upala s ozljedom tkiva i nakupljanjem upalnih stanica. Pri oštećenju i upali sintetiziraju se i otpuštaju brojne tvari (kao što su ioni vodika, adenozin trifosfat i bradikinin), koje mogu uzrokovati bol podražajem specijalnih vlakana osjetnoga živčanog sustava – nociceptora, ili mogu uzrokovati preosjetljivost nociceptora na sljedeće i blaže podražaje koji u običnim okolnostima ne uzrokuju bol (prostaglandin E2 i bradikinin). Akutna upala ima zaštitnu ulogu jer uzrokovanjem boli nastaje pošteno ponašanje i imobilizacija koja omogućuje cijeljenje. Međutim, ako upala traje dugo, nastaju funkcionalne, potom i strukturne promjene osjetnoga živčanog sustava u obliku periferne i centralne senzitivacije koje mogu uzrokovati kroničnu bol i patnju, a ozljeda koja je uzrokovala bol često više i nije prisutna. Navedeno je važno jer kronična bol uzrokuje fizičku onesposobljenost, brojne psihičke promjene, kao što su anksioznost i depresija, te utječe na kvalitetu života. Iz navedenoga je vidljiva važnost razumijevanja etiologije boli, liječenja akutne boli i upale, a ako bol potraje, razumijevanjem etiologije kronične boli možemo ju uspješnije liječiti i spriječiti nepotrebnu patnju bolesnika.

KEYWORDS: Rheumatic diseases – physiopathology; Pain – classification, etiology, physiopathology; Chronic pain – physiopathology; Inflammation – physiopathology; Nociceptors – physiology; Pain perception – physiology

ABSTRACT. Rheumatic diseases are chronic inflammatory disorders with ongoing inflammation that causes tissue damage. Inflammatory and damaged cells synthesize and release many different intracellular substances which can activate highly specialized subsets of primary sensory neurons called nociceptors. Some of these proinflammatory mediators directly activate the nociceptor terminal and produce pain (such as hydrogen ion, adenosine triphosphate, and bradykinin), and others sensitize the terminal so that it becomes hypersensitive to subsequent and non-noxious stimuli (such as prostaglandin E2 and bradykinin). Acute pain has a protective role since it induces behavior that promotes healing and recovery, such as immobilization which limits tissue damage. Chronic pain is unhelpful pain that tends to be out of proportion to the actual tissue damage and persists long after the tissues have healed, so that the pain becomes the problem rather than the tissues of origin. Chronic pain affects the physical and mental status and causes impairment of quality of life as well as work disability. For rheumatologists the assessment and treatment of pain is a very important integral part of patient care, and understanding the etiology and pathogenesis of pain is necessary to find adequate modalities of treatment to prevent suffering.

Uvod

Upalne reumatske bolesti kronične su, sustavne bolesti koje nastaju kao posljedica kompleksne interakcije gena i okoliša, što dovodi do sloma imunostolerancije i nastanka upale u tkivima.¹ Većina reumatoloških bolesnika navodi bol kao čest i onesposobljavajući

simptom. Početak bolesti obično je postupan s dominantnim simptomima boli, ukočenosti i otekline zahvaćenih zglobova. I brojni drugi organi u bolesnika s reumatskim upalnim bolestima mogu biti zahvaćeni upalom (koža, oko, pluća, srce, krvne žile i živčani sustav) s posljedičnim razvojem vaskulitisa, episkleritisa, pleuritisa, perikarditisa, meningitisa, neuropatije te

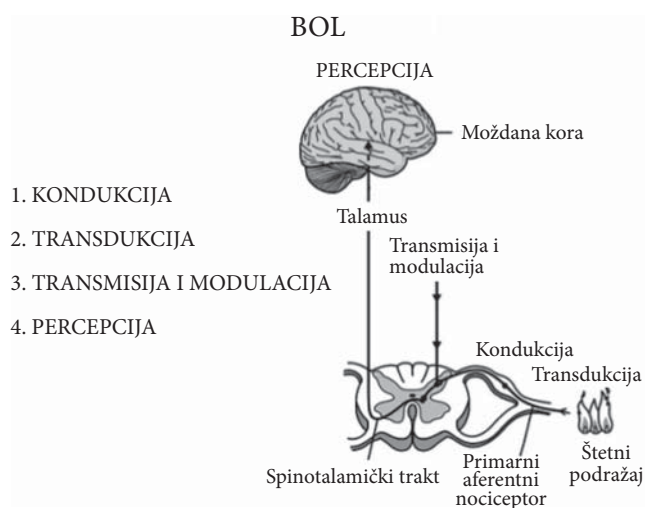
brojnih drugih manifestacija kod kojih je često bol važan simptom. Bol je neugodno osjetno i emotivno iskustvo povezano s postojećim oštećenjem tkiva ili opasnošću da će ono nastati.^{2,3} Može se klasificirati na razne načine: prema trajanju, značenju, lokalizaciji, mehanizmu nastanka i uzrocima. Prema trajanju bol dijelimo na akutnu i kroničnu. Akutna bol zaštitni je mehanizam koji nam omogućuje život u okolišu s potencijalnim opasnostima jer nas upozorava na oštećenje tkiva ili mogućnost da će ono nastati⁴ i omogućava njihovo svjesno izbjegavanje. Ima jasnu zaštitnu funkciju tako što ozlijeđeno ili upalno područje i okolno tkivo učini preosjetljivim na sve vrste podražaja te time izbjegne bilo kakav vanjski utjecaj.⁵ Akutna bol traje kratko. Obuhvaća razdoblje cijeljenja, dok je kronična bol definirana kao ona koja traje nakon završetka procesa cijeljenja. O kroničnoj boli govorimo ako traje više od 3 do 6 mjeseci.⁶⁻⁸ Kronična bol može prouzročiti stresni odgovor, produbiti upalu i uzrokovati dodatno oštećenje tkiva.⁹ Prema navedenom, bol se može podijeliti u dvije kategorije: adaptacijsku (fiziološku) i maladaptacijsku (patološku). Adaptacijska bol štiti organizam od ozljede i promovira cijeljenje, dok je maladaptacijska posljedica oštećenja sustava osjeta boli i nema zaštitnu ulogu, već uzrokuje patnju. To se često događa u kroničnim upalnim stanjima. Bol utječe na kvalitetu života pojedinca, njegovu obitelj, radnu sredinu i društvo općenito jer ako je trajna, uzrokuje fizičku onesposobljenost, anksioznost, depresiju, nesanicu i druge tjelesne i psihičke promjene.

Mehanizam nastanka boli

Mehanizam nastanka boli sastoji se od četiri fiziološka procesa: transdukcije, kondukcije, transmisije i percepcije osjeta boli.^{2,10} Transdukcija je pretvaranje toplinskog, mehaničkog ili kemijskog podražaja receptora za bol (nociceptora) u akcijski potencijal. Kondukcija označava prijenos akcijskog potencijala od nociceptora kroz akson neurona za bol do njegova centralnog završetka koji se nalazi u stražnjim rogovima kralježnične moždine. Transmisija je sinaptičko provođenje i modulacija osjeta boli s jednog neurona na drugi, a percepcija označava spoznaju boli u somatosenzornoj kori velikog mozga (slika 1.).

Osjet boli započinje na periferiji živčanog sustava. Nociceptori su slobodni periferni završeci aferentnih mijeliniziranih A δ i nemijeliniziranih C-živčanih vlakana osjetnih živaca. Oni putem receptora zamjećuju štetne mehaničke, termalne i/ili kemijske podražaje. Imaju funkciju kationskih kanala koji se otvaraju nakon podražaja i depolarizacijom neurona stvaraju akcijske potencijale koji se šire prenoseći informaciju u središnji živčani sustav.

Nociceptori mogu biti unimodalni i polimodalni. Unimodalni registriraju samo jednu vrstu podražaja,



SLIKA 1. Mehanizam nastanka boli
FIGURE 1 Pathogenesis of pain

primjerice toplinu, a polimodalni više različitih vrsta podražaja. Visok im je prag podražaja pa se aktiviraju kada je jakost podražaja dovoljno velika da uzrokuje oštećenje tkiva.^{2,11} Mijelinizirana A δ -vlakna su nociceptori karaktera brzog provođenja i odgovorni su za prvu, oštru i dobro lokaliziranu bol. A β -vlakna provode neškodljive podražaje dodira, laganog pritiska i vibracije s nociceptora niskog praga podražaja. Nemijelinizirana C-vlakna tvore većinu perifernih nociceptora, sporo provode signal i odgovorna su za osjet odgođene i dugotrajnije boli, „tupog“ karaktera. Podražaj se aferentnim krakom živca prenosi do centralnog završetka u stražnjim rogovima kralježnične moždine, odnosno u gangliju n. trigeminusa ako se radi o kranijalnim živcima (kondukcija). Dalje se bolni podražaj širi preko spinotalamičkog trakta koji čine sekundarni osjetni neuroni stražnjih rogova kralježnične moždine sve do talamusa. Podražaj se može prenositi izravnim monosinaptičkim prijenosom ili preko interneurona koji mogu modulirati osjet boli svojim ekscitacijskim ili inhibicijskim učinkom.^{2,4} Neuroni iz talamusa projiciraju se potom u somatosenzornu regiju velikog mozga. Prijenos podražaja sekundarnim neuronima do senzomotornog korteksa naziva se transmisija. Taj je sustav odgovoran za percepciju brze i dobro lokalizirane boli. Međutim, postoje i ogranci za hipotalamus, limbički sustav i druge dijelove mozga¹² pa je percepcija ukupne boli posljedica međudjelovanja brojnih dijelova velikog i malog mozga, tako da je bol usko povezana sa stresom, osjećajima i pamćenjem.

Zbog navedenoga bolne osjete često prate brojne tjelesne i psihičke reakcije, primjerice, promjene krvnog tlaka, pulsa, disanja, znojenje, osjećaj strepnje, tjeskobe, mučnina i povraćanje pa dugotrajno odašiljanje bolnih signala u kroničnim bolestima može uzrokovati promjene reaktivnosti organizma, psihičke promjene

poput depresije te utjecati i na mijenjanje društvenih odnosa.

Nadalje, percepcija boli može biti modulirana različitim ekscitacijskim i inhibicijskim mehanizmima. Osjet boli može biti potisnut drugim neškodljivim podražajima kao što su osjet dodira, blaga toplina i vibracija putem A β -vlakana čime se objašnjava analgetičko djelovanje akupunkture i podražajnih električnih struja.^{13,14}

Silazni noradrenergični i serotoninergični putovi potiskuju osjet boli aktivacijom inhibitornih interneurona u kralježničnoj moždini, što može biti od neprocjenjive važnosti u životno opasnim situacijama.

I endogeni opiodi potiskuju osjet boli na svim razinama perifernog i središnjega živčanog sustava sintezom β -endorfina i enkefalina. Sinteza endorfina u leukocitima dio je nadzora osjeta boli u upalnim reakcijama. Pojačanje osjeta boli može nastati smanjenjem inhibicijskih mehanizama ili pojavom periferne i centralne senzitivacije koja se očituje promjenom gustoće i aktivnosti receptora i praga osjetljivosti nociceptora procesima translacije i transkripcije. Endogeni opijati mogu znatno mijenjati percepciju boli i važni su u patogenezi kronične boli.

Patogeneza boli

S obzirom na mehanizam nastanka, razlikujemo četiri skupine boli. To su: nociceptivna, upalna (neuroplastična) bol s posljedičnim povećanjem osjetljivosti sustava za bol, neuropatska koja je posljedica oštećenja živčanog sustava i funkcionalna gdje je poremećena obrada osjeta boli.²

Nociceptivna bol je adaptivna (prilagodbeno). Nastaje podražajem nociceptora algogenim čimbenicima – mehaničkom silom, toplinom, hladnoćom ili kemijskim agensima bez popratnog oštećenja tkiva. To je obično upozoravajuća, trenutačna bol povezana s refleksom izbjegavanja.

Upalna bol nastaje ako algogeni čimbenici uzrokuju ozljedu i upalu tkiva. Ubraja se u adaptivnu bol jer uzrokuje imobilizaciju oštećenog područja i posljedično omogućuje cijeljenje i smirivanje upale. U kroničnim je upalnim reumatskim bolestima oštećenje tkiva posljedica trajne, endogene upale. Ozljeda i upala tkiva uzrokuju promjene u kemijskom okruženju nociceptora. Oštećene stanice oslobađaju ione kalija, vodika i adenozin trifosfata (ATP), a upalne stanice sintetiziraju i luče brojne citokine, kemokine, bradikinin, prostaglandine, enzim ciklooksigenazu i čimbenike rasta.^{15,16}

Navedene tvari direktno mogu aktivirati nociceptore i uzrokovati bol kao što to rade molekule ATP-a i ioni vodika¹¹ ili u slučaju prostaglandina E2 (PGE2) sniziti prag podražaja nociceptora koji postaju hipersenzitivni.

Pojedine tvari kao, primjerice, bradikinin mogu djelovati i kao nociceptorski aktivatori i senzibilizatori.¹⁷

U reumatskim bolestima kronična upala trajno podupire stvaranje navedenih supstancija koje potom uzrokuju bol direktnim podražajem nociceptora ili povećavaju njihovu senzibilnost na druge podražaje koji u normalnim okolnostima ne izazivaju osjet boli, a aktiviraju se i tihi nociceptori. Takvi senzibilizirani receptori dodatno potiču upalu (neuroplastičnost) vlastitom sintezom i otpuštanjem citokina s proupalnim djelovanjem kao što su tvar P i živčani čimbenik rasta (NGF, od engl. *Neural growth factor*) čime dodatno pojačavaju osjet boli, stvaraju „zatvoreni krug“ i dodaju neurogenu sastavnicu upale koja ima i patogenetsku ulogu u nastanku kronične boli i kompleksnih regionalnih bolnih sindroma. Bolesnici s ankilozantnim spondilitisom, psorijatičnim artritismom i osteoartritismom imaju viši prag boli u usporedbi s bolesnicima s reumatoidnim artritismom (RA), što podupire koncept trajne upale i jače percepcije boli u RA zbog hipersenzibilizacije kao posljedice upale. Nasuprot navedenom endogeni opiodi vezanjem na receptore na nociceptorima uzrokuju analgetski učinak.

S obzirom na patogenezu, upalna bol dobro reagira na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAR) te na opijate.^{18,19}

Neuropatska bol nastaje kao posljedica oštećenja živčanog sustava. Ubraja se u dugotrajnu, maladaptivnu bol jer nema ulogu u obrani organizma i zacjeljivanju. Ozljeda živca potiče upalnu reakciju, dolazi do nakupljanja makrofaga i drugih upalnih stanica koje luče brojne citokine, poput čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- α) i NGF-a, koji potiču aktivnost oštećenih, ali i neoštećenih neurona. Zamijećeno je da proksimalni dio oštećenog, ali i okolni zdravi neuroni, pod utjecajem citokina počinju eksprimirati nociceptore i ionske kanale uzduž živčanih vlakana koji se potom spontano aktiviraju bez perifernog osjetnog podražaja, uzrokujući osjet boli.

Također nakon ozljede nastaju sekundarno strukturne i funkcionalne promjene središnjega živčanog sustava. U stražnjim rogovima kralježnične moždine dolazi do pojačanog nakupljanja glija-stanica. One luče brojne citokine, poput TNF- α koji poticanjem sinteze ionskih kanala i receptora u sekundarnim neuronima uzrokuje senzitivaciju, i potiču apoptozu inhibicijskih neurona te tako uzrokuju gubitak inhibicije osjeta boli.²⁰ Nadalje, razvija se komunikacija osjetnih neurona niskog praga osjetljivosti (A β -vlakana) i sekundarnih neurona sustava za bol, što uzrokuje osjet boli podražajima koji normalno ne izazivaju bol (primjerice, vibracija i lagani dodir percipiraju se kao bol).

U bolesnika s autoimunskim bolestima kao što su RA i vaskulitisi nerijetko se razvijaju neurološke manifestacije bolesti, poput distalnih senzornih ili kombini-

ranih senzomotoričnih polineuropatija kao posljedice ozljede perifernih živaca zbog vaskulopatije i vaskulitisa.^{21,22} Zbog prije navedenih funkcionalnih i strukturnih promjena bol uzrokovana oštećenjem zaostaje i nakon prestanka upale. Osim u upalnim reumatskim bolestima ovo je zamijećeno i u dijabetičkoj neuropatiji, neuralgiji trigeminusa i talamičnome bolnom sindromu.

Neuropatska bol reagira na opioide, ali u manjoj mjeri nego upalna bol, teško se liječi, a djelomično olakšanje može pružiti primjena antikonvulzivnih lijekova, tricikličkih antidepresiva, antiaritmika i lokalnih anestetika. Poznato je da neuropatska bol može biti podupirana simpatikusom i biti povezana s autonomnom disfunkcijom živčanog sustava. Primjer je kompleksni regionalni bolni sindrom 1 i 2.^{23,24}

Četvrti je tip funkcionalna bol. Danas se smatra da se radi o centralnoj neuropatskoj boli koju karakterizira kronična difuzna bol u različitim regijama tijela kao što je to zamijećeno u fibromialgiji. Obično nema organskih, strukturnih promjena organa.

Mehanizmi nastanka kronične boli

Mnogobrojni su mehanizmi koji uzrokuju perzistentnu, kroničnu bol. Tu ubrajamo već spomenutu senzitivizaciju sustava za bol koja može, s obzirom na mjesto djelovanja, biti periferna ili centralna. Također razlikujemo ranu, brzu i kratkotrajnu senzitivizaciju od kasne, spore i dugotrajne. Prelazak iz kratkotrajne u dugotrajnu senzitivizaciju označava prelazak akutne boli u kroničnu koju karakterizira prisutnost boli iako više nema uzročnika. Rana periferna senzitivizacija povezana je s akutnom upalom. Potiču je već spomenute tvari, između ostalih PGE₂, koje snižavaju prag podražaja nociceptora fosforilacijom već postojećih ionskih kanala i receptora (translacijske promjene). Na taj način nociceptori mogu biti aktivirani blažim podražajima koji inače nisu štetni.²⁵

Kasna periferna senzitivizacija posljedica je povećane transkripcije gena. Već spomenuti proupalni citokini, TNF- α i NGF, potiču transkripciju gena u jezgrama pa se sintetizira veći broj novih receptora i ionskih kanala koji tako snižavaju prag podražaja senzornog živca.

U centralnoj senzitivizaciji amplificira se sinaptički transfer od nociceptora do stražnjih rogov kralježnične moždine.¹⁵ Rana centralna senzitivizacija u stražnjim rogovima kralježnične moždine započinje pojačanim podraživanjem nociceptora, što uzrokuje povećanu učestalost i duljinu akcijskih potencijala. Kasnu centralnu senzitivizaciju uzrokuje dugotrajno podraživanje nociceptora s povećanim otpuštanjem TNF- α i NGF-a na centralnim završecima nociceptora. NGF potiče transkripciju receptora i ionskih kanala u sekundarnim neuronima koji sudjeluju u sustavu boli^{26,27} te se snižava prag podražaja sekundarnih neurona,²⁵ stvaraju

ju se komunikacije između A β -vlakana i sekundarnih neurona,²⁸ nakupljaju se glija-stanice koje luče TNF- α i druge citokine čime podupiru upalu,²⁹ potiču transkripcijske promjene i apoptozu inhibicijskih neurona uz pretjerani osjet boli.

Zaključak

U kroničnim upalnim reumatskim bolestima kao što je RA, autoimunosni proces uzrokuje i podupire kroničnu endogenu upalu i posljedično oštećenje tkiva. Zbog upale i ozljede tkiva sintetiziraju se i oslobađaju brojne tvari koje direktnim podražajem nociceptora uzrokuju bol i/ili olakšavaju nastajanje boli hipersenzibilizacijom nociceptora na postojeće bolne podražaje i one koji nisu škodljivi. Također, zbog upale dolazi do funkcionalnih, a potom i strukturnih promjena sastavnica sustava za bol, prvotno u obliku rane periferne i centralne senzitivizacije. Posljedica su translacijskih promjena što dovode do hipersenzibilnosti sustava za bol koja je u ranoj i akutnoj fazi ozljede i upale korisna jer omogućuje poštedu ozlijeđenog mjesta i pridonosi cijeljenju. Iako bol ima zaštitnu funkciju, nije svaka vrsta boli korisna. Ako upala potraje, dolazi do kasne i kronične senzibilizacije koja se očituje transkripcijskim promjenama, što također dovodi do hipersenzibilizacije sustava za bol (memorije boli). Navedeno je bitno radi adekvatnog liječenja upalnih reumatskih bolesti da bi se spriječila kasna senzibilizacija i nastanak kronične boli. Bol može biti i posljedica samog oštećenja osjetnoga živčanog sustava, što također rezultira osjetom boli koji nije svrhovit i nema zaštitnu ulogu. Često perzistira nakon prestanka ozljede i teško se liječi za razliku od upalne boli koja dobro reagira na NSAR i opioidne analgetike³⁰ pa moramo posegnuti za lijekovima drugog mehanizma djelovanja. Konačno valja naglasiti da na percepciju boli u pojedince utječu i stavovi izgrađena odgojem, životnim iskustvom, kulturološkim okruženjem, obiteljskim i društvenim prilikama.

Cilj je u budućnosti otkriti mehanizme koji su odgovorni za nastanak boli u svakoga pojedinog bolesnika i primijeniti individualno liječenje koje će biti prilagođeno uzroku boli te uključivati nekoliko modaliteta liječenja koji osim farmakoterapije uključuju i intervencijske postupke, fizikalne metode liječenja i psihoterapiju.

IZJAVA AUTORÂ O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljaju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001; 358:903–11.
2. Gamulin S, Marušić M i sur. *Patofiziologija*. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

3. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. 2. izd. Seattle: IASP Press; 1994.
4. Woolf CJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004;104:441–51.
5. Coda BA, Bonica JJ. General considerations of acute pain. U: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR (ur.). *Bonica's Management of Pain.* 3. izd. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. str. 222.
6. Hardt J, Jacobsen C, Goldberg J i sur. Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain Med.* 2008;9:803–12.
7. Kennedy J, Roll JM, Schraudner T i sur. Prevalence of persistent pain in the U.S. adult population: new data from the 2010 national health interview survey. *J Pain.* 2014;15:979–84.
8. Brookoff D. Chronic pain: 1. A new disease? *Hosp Pract (1995).* 2000;35:45–52.
9. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet.* 1999;353:1607–9.
10. Dzau VJ, Pizzo PA. Relieving pain in America: insights from an Institute of Medicine committee. *JAMA.* 2014;312:1507–8.
11. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:835–56.
12. Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol.* 2001;86:402–11.
13. Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol.* 1997;28:633–8.
14. Bennett GJ, Mayer DJ. Inhibition of spinal cord interneurons by narcotic microinjection and focal electrical stimulation in the periaqueductal central gray matter. *Brain Res.* 1979;172:243–57.
15. Waldmann R. Proton-gated cation channels-neuronal acid sensors in the central and peripheral nervous system. *Adv Exp Med Biol.* 2001;502:293–304.
16. Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K i sur. Nociceptors are interleukin-1beta sensors. *J Neurosci.* 2008;28:14062–73.
17. Levine JD, Reichling DB. Peripheral mechanisms of inflammatory pain. U: Wall PD, Melzack R (ur.). *Textbook of Pain.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. str. 59.
18. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010;120:3742–4.
19. Morović-Vergles J, Gamulin S. Anti-TNF α therapy and control of chronic pain in ankylosing spondylitis. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(5):e9–11.
20. Wiesler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Glial activation and pathological pain. *Neurochem Internat.* 2004;45:389–95.
21. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:23–36.
22. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain.* 1999;Suppl 6:S141.
23. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92:147–57.
24. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S i sur. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain.* 1995;63:127–33.
25. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature.* 1996;384:360–4.
26. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000;288:1765–9.
27. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 2003;26:696–705.
28. Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I i sur. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:9385–90.
29. Ji RR, Befort K, Brenner GJ, Woolf CJ. ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci.* 2002;22:478–85.
30. Pergolizzi J, Alegre C, Blake D i sur. Current considerations for the treatment of severe chronic pain: the potential for tapentadol. *Pain Pract.* 2012;12(4):290–306.

KLINIČKI ENTITETI I OBILJEŽJA BOLI U BOLESNIKA S REUMATSKIM BOLESTIMA

CLINICAL ENTITIES AND CHARACTERISTICS OF PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Višnja Prus, Željka Kardum

Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Višnja Prus, dr. med.

Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek; tel.: 031 511 740

e-mail: prus1@net.hr

Primljeno: 15. rujna 2016.

Prihvaćeno: 21. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatske bolesti – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Mišićnokoštana bol – etiologija, patofiziologija; Osteoartritis – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Reumatoidni artritis – dijagnoza, komplikacije; Spondilartritis – dijagnoza, komplikacije; Sistemski eritemski lupus – dijagnoza, komplikacije

SAŽETAK. Mišićno-koštana bol najčešći je simptom prisutan u gotovo svim reumatskim bolestima. Reumatske bolesti obuhvaćaju više od 150 kliničkih entiteta. Nema jedinstvene klasifikacije reumatskih bolesti. Općenito ih dijele na upalne reumatske bolesti, neupalne bolesti zglobova degenerativnog karaktera, sustavne bolesti vezivnog tkiva, metaboličke poremećaje s manifestacijom na zglobovima, regionalne i proširene bolne sindrome. Bol je prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli (IASP) definirana kao neugodan osjećaj povezan s oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja. Ona ima svoju tjelesnu, duševnu i socijalnu komponentu. Najčešće se u reumatskim bolestima radi o kroničnoj boli koja može narušiti opće stanje organizma, traje duže od 3 ili 6 mjeseci, a prema nekim definicijama, već i ako postoji duže od 6 tjedana. Uglavnom je nociceptivna, a rjeđe neuropatska. Mišićno-koštana bol, osobito kronična, globalni je javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, nerijetko oštećenja funkcije i razvoja kroničnoga bolnog sindroma koji se može smatrati zasebnim kliničkim entitetom i zahtijeva biopsihosocijalni pristup u liječenju bolesnika.

KEYWORDS: Rheumatic diseases – complications, diagnosis, physiopathology; Musculoskeletal pain – etiology, physiopathology; Osteoarthritis – complications, diagnosis, physiopathology; Arthritis, rheumatoid – complications, diagnosis; Spondylarthritis – complications, diagnosis; Lupus erythematosus, systemic – complications, diagnosis

ABSTRACT. Musculoskeletal pain is the most common symptom present in almost all rheumatic diseases. Rheumatic diseases include more than 150 clinical entities. There is no uniform classification of rheumatic diseases. In general, we distinguish inflammatory rheumatic diseases, non-inflammatory degenerative articular diseases, systemic connective tissue diseases, metabolic disorders with articular manifestations, and regional and extended pain syndromes. According to the International Association for the Study of Pain (IASP), pain is defined as an unpleasant sensation associated with tissue damage or reported simultaneously with such damage. Pain has a physical, mental, and social component. In rheumatic diseases the pain is mostly chronic and may severely impair the patient's general condition. The defining criteria involve a period of more than 3 or 6 months, and according to some definitions more than 6 weeks. In most cases the pain is nociceptive rather than neuropathic. Musculoskeletal pain, especially chronic pain, is a global public health problem because of its prevalence, as well as the frequently associated musculoskeletal function impairment and development of chronic pain syndrome, which can be considered as a separate clinical entity and requires a biopsychosocial treatment approach.

Uvod

Bol je subjektivan doživljaj koji se prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli definira kao neugodan osjećaj i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja.¹⁻³ Definiciju je prihvatio SZO. Prema mehanizmu nastanka, dijeli se na nociceptivnu, neuropatsku i neuroplastičnu.⁴ Može biti prilagođena

(adaptivna) i neprilagođena (neadaptivna), različite jakosti, kvalitete i trajanja. Kronična bol traje duže od 3 do 6 mjeseci, a prema nekim definicijama, već i ako postoji duže od 6 tjedana i nije samo posljedica produžene osjetljivosti nociceptivnih neurona nego i utjecaja socijalnih i psiholoških čimbenika.^{4,5}

Mišićno-koštana bol najčešći je simptom u većini reumatskih bolesti koje obuhvaćaju više od 150 entite-

ta.^{6,7} Najčešće ih dijelimo na upalne reumatske bolesti zglobova, neupalne – degenerativne bolesti zglobova i bolne sindrome, sustavne bolesti vezivnog tkiva i metaboličke poremećaje s oštećenjem zglobova.⁸ Mišićno-koštana bol neugodno je senzorno i emocionalno iskustvo povezano s oštećenjem tkiva, tetiva, sveza i kosti. Može biti akutna i kronična, lokalizirana i proširena. Može se pogoršavati pri pokretima i biti praćena zakočenošću, ograničenjem funkcije uz prisutnu oteklinu, crvenilo, toplinu i slabost ekstremiteta ili cijelog tijela. Nerijetko je prate opći simptomi kao što su umor, iscrpljenost, poremećaj spavanja, depresija, smanjenje tjelesne težine i povišena temperatura.^{5,8} Navedene karakteristike boli mogu upućivati na moguću dijagnozu bolesti. Tako se s obzirom na izvor mišićno-koštane boli koja potječe iz dubokih tetiva, mišića i zglobova, krvnih žila i ovojnica veže duboka (somatska) bol koja je često praćena afektivnim i autonomnim simptomima.^{5,9} Bol u kostima je duboka, prodorna ili tupa, u mišićima manje intenzivna, u tetivama ovisna o pokretima. Važan je i obrazac boli ili pojavljivanje boli u pojedinim okolnostima.

Mišićno-koštana bol ne mora biti samo pasivni simptom neke druge reumatske bolesti. Zbog organskih neurofizioloških promjena koje nastaju u senzornom aferentnom putu, kortikalnim i supkortikalnim strukturama te neuromatriksu nastaje nova sekundarna patologija zbog koje kroničnu mišićno-koštanu bol možemo smatrati zasebnim kliničkim entitetom koji zahtijeva i poseban pristup.¹⁰⁻¹² Adekvatno liječenje implicira holistički pristup s obzirom na isprepletenost genetskih, psiholoških i socijalnih čimbenika u ekspresiji i percepciji boli. Uz učinkovito liječenje nezaobilazna je i edukacija bolesnika.

Bol u osteoartritisu

Osteoartritis (OA) najčešća je zglobna bolest razvijenog svijeta od koje boluje oko 15% svjetske populacije. Velik je javnozdravstveni problem jer utječe na oštećenje funkcije, ograničenje svakodnevnih aktivnosti i radne sposobnosti uz posljedični utjecaj na kvalitetu života.¹²⁻¹⁴ Osteoartritis je donedavno smatran degenerativnom bolesti zglobova, dok se posljednjih desetljeća naglasak stavlja i na prisutnu upalnu komponentu.^{6,15} Bol je glavni simptom i razlog traženja liječničke pomoći.^{8,16} Patofiziologija boli u OA još nije sasvim razjašnjena. Smatralo se da je uglavnom nociceptivna i upalna, dok se danas u dijela bolesnika veže i uz neuropatsku komponentu. Bol u OA uključuje i periferne i centralne neurološke mehanizme. Uglavnom je trajna i praćena povremenim „probijanjima“, nepredvidiva i praćena umorom, promjenama raspoloženja, poremećajem sna.

OA bol i njezin doživljaj ovise o višestrukim okolišnim, psihološkim i konstitucijskim čimbenicima, dok

razina boli nije u korelaciji sa strukturnim oštećenjima.¹⁵

Strukturne promjene kao što su gubitak hrskavice, formiranje osteofita i skleroza slabo su vezane s ozbiljnošću tegoba uključujući bolnost zglobova, zakočenost i nesposobnost. Populacijska studija izvedena iz *US National Health Nutrition Examination Survey* pokazala je da 53% bolesnika s uznapredovalim radiološkim promjenama koljenskih zglobova 3. – 4. stupnja na Kellgren-Lawrenceovoj skali nije osjećalo nikakvu bol u zglobu. Nasuprot spomenutim rezultatima u 85% ljudi koji su navodili znatniju bol u koljenu nisu bile prisutne radiografske promjene. De Bock i sur. pokazali su nisku razinu korelacije bolesnikova shvaćanja boli i stupnja strukturnih oštećenja, ali i nisku razinu povezanosti bolesnikove i liječnikove procjene boli.¹⁵ Bol je osobno iskustvo, a prepoznavanje bolesnika s neuropatskom boli kao posebne skupine među bolesnicima s osteoartritisom utječe na izbor adekvatnog liječenja kojemu je cilj smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti i očuvanje funkcije.^{12,17}

Bol u reumatoidnom artritisu

Reumatoidni artritis (RA) kronična je sustavna bolest zglobova nepoznate geneze od koje boluje 1 – 3% odrasle populacije većine europskih zemalja i SAD-a. Pretežno zahvaća žene.¹⁵ Najčešći simptom zbog kojeg se bolesnici javljaju liječniku jest bol u zglobu nerijetko praćena znakovima upale – crvenilom, toplinom, oticanjem uz prisutnu zakočenost i ograničenu funkciju zgloba.^{6,18,19} Često se javljaju i opći simptomi kao što su umor, slabost, gubitak teka uz znakove zahvaćenosti i drugih organskih sustava. Bol nastaje kao posljedica upale i oštećenja zglobnih struktura te je pretežno nociceptivna uz nerijetko prisutnu i neuropatsku komponentu. Postoji znatna povezanost između skorova boli i upalne aktivnosti (SE) te radiografskih nalaza, a uočena je i povezanost boli i oticanja zglobova. Kliničko iskustvo i provedene kliničke studije upućuju na najpovoljniji učinak primjene terapije DMARD u dugotrajnom olakšavanju boli u RA.^{20,21} Najznatnija povezanost razine boli nađena je u korelaciji s rezultatima psihološke konstitucije, odnosno stupnjem anksioznosti, depresije, bespomoćnosti i gubitka samostalnosti.²² Odsutnost boli uključena je i u ACR-kriterije za remisiju RA. Na vizualno-analognom skali (VAS) od 0 do 100 mm manje od 10 mm smatra se odsutnošću boli, dok se 0 čini nedostižnim ciljem. Rezultat od 10 do 25 mm može se smatrati normalnim stanjem. Navedenom u prilog idu i rezultati studije u kojoj je 75% ispitanika s RA i OA smatralo svoje stanje „prihvatljivim“ uz razinu boli ispod 25 mm na VAS-u od 100 mm.²³ U dijela bolesnika, usprkos terapiji, zaostaju boli tipa kronične difuzne boli (CWP) koja nastaje kao posljedica poremećaja u centralnoj regulaciji. Navedeni enti-

tet komplicira i poskupljuje liječenje koje zahtijeva kombinaciju farmakološke analgezije, sintetskih i bioloških DMARD te kirurških intervencija.²⁴

Bol u seronegativnim spondiloartritisima

Seronegativni spondiloartritis (SpA) obuhvaća skupinu upalnih reumatskih bolesti nepoznata uzroka. Klinički su obilježene znakovima perifernog artritisa, zahvaćanjem sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, tetivnih hvatišta uz zahvaćenost izvanzglobnih struktura – kože, očiju, srčanih zalistaka i aorte. Definiraju se kao ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA), enteropatski artritis i nediferencirani SpA. Cilj je liječenja SpA terapija boli i upale s očuvanjem funkcije i sprječavanjem razvoja kontraktura i deformiteta.²⁵ Bol u SpA je intenzivna, perzistentna i ograničavajuća. Uglavnom je multifaktorska, istodobno periferna i centralna uzrokovana upalom i posljedičnim strukturnim oštećenjima. Usprkos liječenju u nekih se bolesnika (češće onih s polien-tezopatijama u sklopu PsA) razvija i slika kronične difuzne boli (CWP) s karakteristikama fibromialgije (FM).^{26,27} Posljedično se javljaju opći simptomi koji narušavaju kvalitetu života. Trenutačno nema spoznaja o prediktornim biološkim markerima prijelaza akutne boli koja traje do 6 tjedana u kroničnu bol koja traje najmanje 12 tjedana.²⁶ U tijeku su istraživanja radi otkrivanja biomarkera koji bi upućivali na predispoziciju za razvoj kronične boli, poglavito križobolje. Takva bi otkrića omogućila ciljna mjesta za terapijsku intervenciju i adekvatnu medikamentnu terapiju. Nezaobilazna je u terapiji i u prognostičkom smislu edukacija bolesnika sa seronegativnim artritisima.

Bol u sistemskom eritemskom lupusu

SLE je kronična, progresivna, autoimunosna, sustavna bolest veziva koja zahvaća uglavnom žene. Klasifikacijski kriteriji za SLE prema ACR-u uključuju i muskuloskeletnu manifestaciju boli tipa artralgijska, artritisa i mialgija koja je nerijetko i prvi simptom bolesti i razlog posjeta liječniku.²⁸ Praćena je obično općim simptomima i zahvaćenošću drugih organskih sustava. Artritis u SLE-u je najčešće migrirajućeg karaktera, simetričan i neerozivan. Javlja se u gotovo 90% bolesnika sa SLE-om i najčešće zahvaća male zglobove šaka, laktove, ramena i koljena. Uz druge kliničke znakove i klasifikacijske kriterije usmjerava nas prema dijagnozi bolesti.^{28,29} Potrebno ga je razlikovati od artritisa u „preklapanju“ RA i SLE-a (Rhus) radi daljnega terapijskog izbora. U SLE-u je često prisutan i FM koji ne mora nužno korelirati s aktivnošću bolesti (SELENA, SLEDAI-indeksi), ali može znatno ograničiti dnevne aktivnosti i loše utjecati na kvalitetu života (SF-36). Radi adekvatnog liječenja potrebno je prepoznati i

diferencirati sekundarni FM u SLE-u od izoliranog entiteta.^{29,30}

Bol u Sjögrenovu sindromu

SS je autoimunosna sustavna bolest veziva s pretežnim zahvaćanjem žlijezda slinovnica i zglobova. Može biti primarni i sekundarni. Bol može biti artikularna, neuropatska i difuzna. Najčešće su zahvaćeni mali zglobovi šaka, ručni zglobovi, koljena i nožni zglobovi uz prisutan sinovitis. Često se javljaju i senzorne neuropatije i još češće neuropatije malih vlakana, najčešće lokalizirane u rukama i nogama s distribucijom poput rukavica i čarapa. U većeg broja bolesnika (Vitalli i sur., 47%) prisutna je difuzna bol tipa FM-a.^{30,31}

Bol u sistemskoj sklerozi

Progresivna sistemska skleroza (SSc) autoimunosna je bolest veziva s dominirajućim zahvaćanjem kolagena, kroničnog tijeka, loše prognoze i ograničenih terapijskih mogućnosti.^{32,33} Zahvaćenost zglobova s pojavnošću sinovitisa, kontraktura i erozija neovisan je znak loše prognoze bolesti i češćeg nastanka digitalnih ulceracija, plućnih manifestacija i oštećenja bubrega.³⁴ Bol je posvudašnji simptom u SSc-u, nedovoljno proučen multimodalni fenomen uz nuždan sveobuhvatni pristup liječenju. Nastaje kao posljedica strukturnog oštećenja tkiva, često uz znakove difuzne boli i FM.^{29,34}

Bol u ostalim reumatskim bolestima

U mnogim reumatskim bolestima javlja se sekundarni FM kao vodeći znak npr. u polimialgiji reumatici uz pridruženu jutarnju zakočenost i izrazito ubranu SE koja ju diferencira od primarnog oblika FM-a.^{35,36} Upalne miopatije često su praćene znakovima FM-a.^{29,35} Dodatna laboratorijska dijagnostika pomaže u diferencijaciji ovakvih stanja i izboru liječenja. U svih reumatskih bolesti s izraženom bolnom komponentom uz liječenje osnovne bolesti nuždan je multidisciplinarni pristup liječenju boli.³⁷

Zaključak

Kronična mišićno-koštana bol važan je javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, utjecaja na funkciju, radnu sposobnost i kvalitetu života.

U većine reumatskih bolesti kardinalni je simptom na kojem počivaju anamneza i daljnja diferencijalna dijagnoza. Bol u pojedinim kliničkim entitetima razlikuje se prema uzroku, intenzitetu, distribuciji i trajanju. U nekim kliničkim entitetima muskuloskeletna bol jedan je od klasifikacijskih kriterija, a u drugima dio kvantitativnih upitnika za procjenu aktivnosti bolesti, odnosno remisije u odsutnosti boli.

Prognoza, dinamika i ishod liječenja boli ovisi o njezinu trajanju i intenzitetu, pridruženim znakovima i

uzrocima boli. Zbog njezine kompleksnosti i multifaktornosti nuždan je holistički pristup u dijagnostici i liječenju kronične mišićno-koštane boli, a ciljevi liječenja jesu kontrola i modulacija boli uz očuvanje funkcije.

IZJAVA AUTORÂ O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Keros P i sur. Nastanak bolnih osjeta. U: Medić-Šarić M. Bol i suzbijanje boli. Zagreb. 2002.
2. Gamulin S i sur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
3. Breivik H, Shipley M. Pain best practice & research compendium. Oxford: Elsevier; 2007.
4. Morović-Vergles J. Patofiziologija kronične boli. Reumatizam. 2007;54(2):28–31.
5. Fingler M. Etiologija i epidemiologija boli u odraslih. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M. Bol – uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 69–73.
6. Babić-Naglić Đ. Dijagnostika kronične koštano-mišićne boli. Reumatizam. 2007;54(2):32–3.
7. Allan L, Zenz M. Chronic Pain: A review. Excerpta Medica Medical Communications, Almere, 1999.
8. Čurković B. Epidemiologija boli. Reumatizam. 2007;54(2):24–27.
9. Babić-Naglić Đ. Kronična mišićno-koštana bol – epidemiologija i faktori rizika. Fiz Rehabil med. 2012;24(Suppl 1):1–250.
10. Tsang A, Von Korff M, Less S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. Pain. 2008;9:883–91.
11. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. Semin Arthritis Rheum. 2008;37:339–52.
12. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. Arthritis Res Ther. 2011;13(2):211.
13. Creamer P, Hochberg MC. Why does osteoarthritis of the knee hurt-sometimes? Br J Rheumatol. 1997;36:726–8.
14. Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(39):77–84.
15. Melzack R. The perception of pain. Sci Am. 1961;204:41–9.
16. Mäntyselkä P, Kampusalo E, Ahonen R i sur. Pain as reason to visit the doctor: study in Finnish primary health care. Pain. 2001;89:175–80.
17. Pincus T, Wang X, Chung C, Sokka T, Koch GG. Patient preference in a crossover clinical trial of patients with osteoarthritis of the knee or hip: face validity of self-report questionnaire ratings. J Rheumatol. 2005;32:533–9.
18. McKenna F, Wright V. Pain and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1985;44:805.
19. Minnock P, Fitzgerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. Rheumatol. 2003;42:995–1000.
20. Borenstein D, Altman R, Bello A, Chatham W, Clauw DJ, Crofford LJ i sur. Report of the American college of rheumatology pain management task force. Arthritis Care Res. 2010;62(5):590–9.
21. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CL, Adams K, Engelbrecht M i sur. Multinational evidence-based recommendation for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: intergrating systemic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Rheumatology (Oxford). 2012;51(8):1416–25.
22. Lee YC, Lu B, Bathon JM, Haythornthwaite JA, Smith MT, Page GG i sur. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. Arthritis Care Res. 2011;63(3):320–7.
23. Sokka T, Pincus T. Most patients receiving routine care of rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or ACR criteria for remission. J Rheumatol. 2003;30:1138–46.
24. Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. Rheumatology (Oxford). 2010;49(5):924–8.
25. Morović-Vergles J, Grazio S. Racionalno farmakološko liječenje boli. Reumatizam 2007;54 (2):77–80.
26. Atzeni F, Boccassini L, Di Franco M, Alciati A, Marsico A, Cazzola M i sur. Chronic widespread pain in spondyloarthritis. Reumatismo. 2014;66(1):28–32.
27. Wolfé F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL i sur. ACR criteria for classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990;33:16–72.
28. Di Franco M, Bazzichi L, Casale R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Pain in systemic connective diseases. Clin Rheumatol. 2015;29:53–62.
29. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain of rheumatological diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;(25):165–171.
30. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1994;37:1181–8.
31. Vitali C, Del Papa N. Pain in primary Sjögren syndrome. Clinical Rheumatol. 2015;29:63–70.
32. Stisi S, Sarzi-Puttini P, Benucci M, Biasi G, Bellissimo S, Talotta R i sur. Pain in systemic sclerosis. Reumatismo. 2014;66(1):44–7.
33. Jancin B. Joint Involvement Predict Aggressive Systemic Sclerosis. Skin et News Digital Network August 30. 2010.
34. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE i sur. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):103–9.
35. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25(2):173–83.
36. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Clauw DJ, Perrot S. The impact of pain on systemic rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;(29):1–5.
37. Kudrina I, Shir Y, Fitzcharles MA. Multidisciplinary treatment for rheumatic pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;(29):156–63.

FIBROMIALGIJA: JE LI TO REUMATSKA BOLEST?

FIBROMYALGIA: IS IT A RHEUMATIC DISEASE?

Dušanka Martinović Kaliterna, Ivona Božić

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

Adresa za dopisivanje:

Prof. prim. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju; Klinika za unutarnje bolesti

KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; tel.: 021 / 557 660

e-mail: d.martinovic@inet.hr

Primljeno: 15. rujna 2016.

Prihvaćeno: 23. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Fibromialgija – dijagnoza, komplikacije, liječenje, patofiziologija, psihologija; Kronična bol – etiologija, patofiziologija; Umor – etiologija; Poremećaji spavanja – etiologija; Kognitivni poremećaji – etiologija; Antikonvulzivi – terapijska primjena; Antidepresivi – terapijska primjena; inhibitori ponovne pohrane serotonina – terapijska primjena

SAŽETAK. Fibromialgiju (FM) karakterizira skup različitih kroničnih simptoma od kojih su najčešći bol, umor, poremećaji sna i kognitivne teškoće. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih bolesti i s pomoću EULAR-ovih kriterija. Liječenje FM-a je multidisciplinarno i povezano s boljim razumijevanjem patofiziologije bolesti. Najčešće su upotrebljavani lijekovi iz skupine tricikličkih antidepresiva (TCA), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), antikonvulziva i opioida. Radi postizanja boljega terapijskog odgovora provodi se dodatno ciljano liječenje kojim se utječe na određene simptome kao što su poremećaji sna, tegobe iritabilnog kolona te autoimunsne bolesti. Trenutačni terapijski pristupi nisu dovoljno učinkoviti u suprimiranju simptoma, niti su podjednako djelotvorni za sve oboljele. Daljnja istraživanja novih mehanizama djelovanja lijekova svakako su potrebna.

KEYWORDS: Fibromyalgia – complications, diagnosis, physiopathology, psychology, therapy; Chronic pain – etiology, physiopathology; Fatigue – etiology; Sleep wake disorders – etiology; Cognition disorders – etiology; anticonvulsants – therapeutic use; Antidepressive agents – therapeutic use; Serotonin uptake inhibitors – therapeutic use

ABSTRACT. Fibromyalgia (FM) is a complex chronic condition usually presenting with symptoms of widespread pain and fatigue, as well as sleep and cognitive disorders. The diagnosis is made by exclusion of other diseases and according to the EULAR criteria. The treatment of the disease is multidisciplinary and associated with a better understanding of the disease pathophysiology. The most commonly used drugs are tricyclic antidepressants (TCA), serotonin and noradrenalin uptake inhibitors (SNRI), anticonvulsants, and opioids. For the purpose of reducing the patient's overall symptom burden, adjunctive therapy with medicines targeted at specific symptoms, including sleep disorders, symptoms of irritable bowel syndrome, or autoimmune diseases, should be considered. Current therapeutic models neither completely treat FM symptoms nor benefit all patients; therefore, further research on new therapeutic approaches is needed.

Uvod

Fibromialgija (FM) sindrom je kronične boli i somatskih poremećaja koji obuhvaćaju tjelesno, mentalno i socijalno zdravlje.¹ Riječ fibromialgija sklop je starogrčkih riječi *myos* – mišić, *algos* – bol i latinske *fibro* koja podrazumijeva vezivno tkivo. Naziv se rabi već dugi niz godina, no i patohistološkom analizom mišića oboljelih, provedenom proteklih godina, nađena je nejednaka distribucija mitohondrija, poremećena mikrocirkulacija uz sniženu razinu kolagena i ultrastrukturne degenerativne promjene.² Prema zadnjim velikim epidemiološkim istraživanjima, radi se o drugoj najčešćoj bolesti koju karakterizira kronična bol. Prevalencija u zemljama diljem svijeta iznosi 0,4% do 9,3%, odnosno prosječno 2,7%, što je približno vrijednostima europskih zemalja od 2,5%.³ Učestalost bolesti raste proporcionalno životnoj dobi: od 2% u dobi od

20 godina do 8% kod osoba starijih od 80 godina.⁴ Većinom se javlja u žena srednje životne dobi, oko 55. godine života (IQR 44 – 65 godina), iako nisu isključeni muškarci, kao ni adolescenti. Pojavnost FM-a kod ženske populacije u odnosu prema muškoj iznosi 2,4 : 1,8, što odgovara omjeru kod gotovo svih stanja praćenih kroničnom boli. Zanimljivo je da bolesnici koji boluju od upalnih reumatskih bolesti znatno češće imaju simptome FM-a.^{5,6}

Patofiziologija

Uzroci FM-a do danas nisu potpuno jasni. Novija istraživanja upućuju na poremećaje središnjega živčanog sustava (SŽS) nastale kao posljedica neuroendokrine disregulacije koja pojačava prijenos boli. Istraživanjima se upozorilo na povećanu produkciju supstancije P, glutamata, NGF-a (engl. *nerve growth factor*) uz

gubitak inhibitorne regulacije na razini leđne moždine. To posljedično dovodi do povećane spontane aktivnosti spinalnih i moždanih neurona.^{1,7,8} Jednofotonskom emisijskom kompjutoriziranom tomografijom (SPECT) uočene su snižene razine protoka krvi u talamusu uz posljedičnu hipofunkciju hipotalamo-hipofizne osi.⁹ Izmjerene su i niske razine serotonina i triptofana te povišene razine upalnih citokina.^{10,11} Sve navedeno potvrđuje nam tezu o oštećenju SŽS-a kao glavne karike u poremećaju interpretacije osjeta boli. No povlači se i pitanje o poremećaju percepcije osjeta na razini perifernih struktura, uključenosti autonomnoga živčanog sustava, kao i posljedice vaskularnih promjena u protoku perifernim arterijsko-venskim strukturama.^{7,12,13}

Pojedine studije sugeriraju genetsku predispoziciju, s obzirom na povećanu prisutnost bolesti među srodnicima.¹⁴ Većina znanstvenika ipak vjeruje da nastanku FM-a pomažu i okolišni čimbenici, vanjski stresori, kronične bolesti, poremećaji spavanja, prethodne tjelesne i psihosocijalne traume.^{7,15–18}

Klinička slika

FM karakteriziraju kronična difuzna bol, umor, loš san i kognitivne teškoće. Bol, iako u početku lokalizirana, često zahvaća više skupina mišića, trajna je karaktera s varijacijama u intenzitetu, opisana kao osjećaj žarenja, zategnutosti ili mukle bolnosti. Važna je izuzetna osjetljivost na normalan podražaj (hiperalgezija) i bolna senzacija na inače bezbolan podražaj, poput dodira (alodinija). Bolesnici navode osjećaj otečenosti zglobova, mravinjanja, ali bez vidljiva kliničkog nalaza tijekom fizikalnog pregleda.^{1,19,20} Bol se najčešće pojačava s promjenom vremena (posebice pri jakom vjetru i promjenama temperature), lošom higijenom sna te pri fizičkom i mentalnom stresu.^{21,22} Uz navedeno bolesnici se često žale na bol u prsima, osjećaj nedostatka zraka, palpitacije, otežano gutanje, bol u trbuhu i zdjelici, stolicu mekše konzistencije te dizurične tegobe.^{23–26}

Umor je prisutan u gotovo svih pacijenata. Kod mnogih se javlja osjećaj umora unatoč cjelonoćnom snu, kao i „tanak“ san te otežano usnivanje. Noćne apneje i grčevi u mišićima u budnom stanju nadopunjuju se subjektivnim dojmom „praznine u glavi“, vrtoglavica te osjećajem nesigurnosti u pokretu.²² Neki od bolesnika žale se i na teškoće razmišljanja (engl. *Fibro-fog* – fibro-magla), lošije kratkotrajno pamćenje, nedostatak riječi, slabiji vokabular te poremećaje raspoloženja u obliku depresije, anksioznosti i zabrinutosti.^{27,28}

Također, bolesnici često ističu različite „alergijske“ simptome, suhoću očiju, promjenu osjeta okusa (disgeusia), Raynaudov fenomen, izražene predmenstrualne simptome, vulvodiniju, seksualnu disfunkciju, dismenoreju i noćna znojenja.^{2,13,26,29} S obzirom na sve navedeno ograničeni su u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i aktivnom sudjelovanju u životu.

Dijagnosticiranje

Dijagnoza FM-a postavlja se nakon isključenja drugih bolesti i stanja. Laboratorijski nalazi i druge visokosofisticirane dijagnostičke metode ne mogu nam pomoći u traženju fizičkog uzroka boli, već su ključni iscrpno uzimanje anamnestičkih podataka i analiza svih simptoma kojima se pacijent prezentira. Bolesnike posebno frustrira što liječnik ne nalazi organski supstrat bolesti, a to bolesniku ostavlja dojam da njegova bol nije realna.

Godine 1990. *American College of Rheumatology* (ACR) izdao je klasifikacijske kriterije za postavljanje dijagnoze FM-a.³⁰

1. Proširena bol koja zahvaća lijevu i desnu, gornju i donju stranu tijela te traje najmanje tri mjeseca.
2. Postojanje 18 definiranih osjetljivih točaka na tijelu. Okcipitalni dio glave, stražnja i prednja strana vrata, područje između vrata i prsnog koša, distalnije od vrata na leđima, unutrašnja strana laktova, koljena, iznad i ispod stražnjice. Najmanje 11 od navedenih točaka treba biti bolno osjetljivo da bi se potvrdila dijagnoza fibromialgije. Kriterij bolnosti je osjetljivost na pritisak jačine 4 kg/cm². Također, postoji vjerojatnost da bolesnik osjeća bol i na mjestima izvan navedenih točaka, no za potvrdu dijagnoze uzimaju se u obzir samo prethodno istaknute.

Kriterijima se htjelo upozoriti da su osobe oboljele od FM-a znatno osjetljivije na bolne podražaje ili podražaje uzrokovane promjenom temperature, a posebice u određenim točkama tijela. No, osim boli FM karakteriziraju i drugi somatski simptomi. Stoga je godine 2010. ACR predložio preliminarne dijagnostičke kriterije kojima bi se olakšalo postavljanje konačne dijagnoze.³¹ Prema navedenom, bolesnik zadovoljava kriterije FM-a ako ispunjava tri kriterija:

1. *Widespread pain index* (WPI) ≥ 7 (broj bolnih područja u posljednjih tjedan dana – min. 0, maks. 19) i *Symptom Severity scale* (SS) ≥ 5 (umor, neosvježavajući hod, kognitivni simptomi – svaki 0 – 3; uz pridruženost različitih generalnih somatskih simptoma) ili WPI 3 – 6 i SS ≥ 9 .
2. Simptomi prisutni duže od 3 mjeseca u kontinuitetu.
3. Nepostojanje druge bolesti kojom bi se objasnili simptomi.

S obzirom na to da se radi o kroničnoj bolesti praćenoj različitim somatskim simptomima koji se mogu izmjenjivati ovisno o njezinu napredovanju i djelovanju terapije, rabe se brojni testovi za ispitivanje intenziteta boli (VAS), osjetljivosti (testovi evaluacije težine boli u određenim točkama), umora (*Fatigue Severity Scale* – FSS), poremećaja sna (*Functional Outcomes Of Sleep Questionnaire* – FOSQ) i kvalitete života (*Fibromyalgia Impact Questionnaire* – FIQ, *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire* – FIQR).^{32–34} Rabe se

i testovi kojima se ispituje dojam promjene tijekom bolesti, kognitivne funkcije i depresije.

Godine 2003. Giesecke i sur. napravili su podjelu bolesnika oboljelih od FM-a u skupine ovisno o prisutnosti, odnosno odsutnosti poremećaja raspoloženja, u obliku depresije i anksioznosti. Navedenom podjelom naznačili su da prisutnost potonjih donosi dodatan negativan utjecaj na kliničku sliku i težinu liječenja oboljelih.³⁵

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnodijagnostički nekoliko stanja može imitirati ili se preklapati s FM-om. Da bi se smanjila vjerojatnost pogreške, potrebno je iscrpno uzeti anamnestičke podatke, obaviti klinički i neurološki pregled te pregled muskuloskeletnog sustava, kao i osnovne i ciljane laboratorijske pretrage. Stanja koja mogu davati sliku FM-a jesu reumatoidni artritis, sistemski eritemni lupus, Sjögrenov sindrom, spondilitisi, reumatska polimialgija, miozitisi, metaboličke miopatije, kronične virusne infekcije, hepatitisi, lajsmska bolest, hipotireoza, hiperparatiroidizam, Cushingov sindrom, adrenalna insuficijencija, neurološke bolesti, miofascijalna bol, sindrom kroničnog umora, sindrom iritabilnog kolona, temporomandibularni poremećaji, tenzijske i migrenske glavobolje, cistitisi.³⁶ Mora se uzeti u obzir da prisutnost bolesti poput artritisa ili lupusa ne isključuje FM.³⁷

Procjenjuje se da prosječno prođe pet godina do postavljanja točne dijagnoze.

Liječenje

Iako dosad nije nađen idealan lijek za liječenje FM-a, neki od njih mogu ublažiti simptome. Nefarmakološki način liječenja također pomaže. Prema smjernicama *European League Against Rheumatism* (EULAR), optimalno liječenje uključuje multidisciplinarni pristup bolesniku.³⁸ Tri skupine lijekova dokazale su se kao najuspješnije. Prvim dvjema pripadaju antidepresivi; triciklički antidepresivi (TCA) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), dok treću čine antiepileptici koji se selektivno vežu na alfa 2-delta-kalcijske kanale. Najčešće primjenjivan TCA je amitriptilin, među SNRI-ima fluoksetin i paroksetin, dok treću skupinu čine gabapentin i pregabalin. Navedeni inhibiraju prijenos signala boli iz leđne moždine u mozak, što smanjuje bolesnikov dojam o njoj, ali i druge simptome FM-a. Učinkovitost antidepresiva je 30 – 50%, a preporučuju se u minimalnim večernjim dozama.^{38–41} Posebno su indicirani kod oboljelih od FM-a s istaknutim simptomima depresije i anksioznosti. Općenito, u liječenju FM-a opiodi se ne preporučuju. Prema najnovijim istraživanjima, dokazano je da u SZS-u uzrokuju hiperalgeziju induciranu opoidom i time subjektivno pojačavaju dojam osjeta boli. Ako je opiod ipak nužno davati iz drugih razloga, najboljim

se smatra tramadol.^{38,42} Kod FM-a kao sekundarne bolesti dobro djelovanje pokazali su nesteroidni antireumatici (NSAR) poput ibuprofena. Dodatnom terapijom lijekovima kojima se djeluje na specifične simptome kao što su poremećaji spavanja, gastrointestinalne smetnje ili tegobe u sklopu reumatoidnog artritisa postiže se jači učinak. U novije vrijeme edukacija bolesnika o simptomima i liječenju bolesti pokazala je mnogo bolju suradljivost i terapijski odgovor. Uz farmakoterapijski pristup velika se pozornost pridaje kognitivno-bihevioralnoj terapiji, edukaciji bolesnika, tjelesnim vježbama poput joge, statičkim vježbama, talasoterapiji; relaksacijskoj terapiji u obliku masaža, akupunktura, vibracijskim terapijama te regulaciji prehrane.^{43–49}

Zaključak

Sindrom FM-a čest je skup simptoma koji nerijetko bude previđen. Genetske predispozicije u kombinaciji s vanjskim stresorima mogu dovesti do poremećaja središnjega živčanog sustava, osjetnih živčanih vlakana i drugih struktura periferije te uzrokovati osebujnu kliničku sliku. FM obuhvaća širok spektar simptoma, a samim time stvara potrebu za individualiziranim liječenjem. Dosadašnji terapijski modeli nisu pokazali zadovoljavajući uspjeh u liječenju najizraženijih simptoma, niti postigli podjednak učinak kod svih pacijenata. Stoga su potrebna daljnja istraživanja novih mehanizama djelovanja lijekova i smanjenja razvoja njihovih nuspojava. S obzirom na visoku učestalost u populaciji, potrebno je osvijestiti i educirati obiteljske liječnike o dijagnostičkom i terapijskom pristupu. Radi postizanja izvrsnosti liječenja, uz navedeno, potreban je i multidisciplinarni pristup koji podrazumijeva suradnju specijalista neurologa, reumatologa, psihijataru i fizijataru.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Daniel J, Clauw MD. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):680–92.
2. Bengtsson A. The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology.* 2002; 41(7):721–4.
3. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356.
4. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7(5):362–8.
5. Jones GT, Atzeni F, Beasley M i sur. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Int J Epidemiol.* 2015;67:568–75.
6. Wolfé F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):777–85.
7. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ Health.* 2016;31(2):281–94.

8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009; 10(9):895–926.
9. Kwiatek R, Barned L, Tedman R i sur. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photo-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2823–33.
10. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997;24(3):555–9.
11. Staud R. Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):109–15.
12. Üçeyler N, Sommer C. [Fibromyalgia syndrome: A disease of the small nerve fibers?]. *Z Rheumatol*. 2015;74(6):490–2, 494–5. [Članak na njemačkome.]
13. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A i sur. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia – measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(2):R209–16.
14. Park DJ, Kang JH, Yim YR, Kim JE, Lee JW, Lee KE i sur. Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. *Chonnam Med J*. 2015;51(2):58–65.
15. Palagini L, Carmassi C, Conversano C i sur. Transdiagnostic factors across fibromyalgia and mental disorders: sleep disturbances may play a key role. A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S140–4.
16. Strusberg I, Mendelberg RC, Serra HA, Strusberg AM. Influence of weather conditions on rheumatic pain. *J Rheumatol*. 2002;29(2):335–8.
17. Jiao J, Vincent A, Cha SS, Luedtke CA, Kim CH, Oh TH. Physical trauma and infections as precipitating factors in patients with fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015;94(12):1075–82.
18. Stisi S, Cazzola M, Buskila D i sur. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008;60 Suppl 1: 25–35.
19. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:513–27.
20. Mease P, Arnold LM, Bennett R i sur. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1415–25.
21. Bossema ER, van Middendorp H, Jacobs JW, Bijlsma JW, Geenen R. Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients with fibromyalgia: a multilevel regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1019–25.
22. Spaeth M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia and sleep. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):227–39.
23. Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):433–44.
24. Chung JH, Kim SA, Choi BY i sur. The association between overactive bladder and fibromyalgia syndrome: a community survey. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(1):66–9.
25. Almansa C, Wang B, Achem SR. Noncardiac chest pain and fibromyalgia. *Med Clin North Am*. 2010;94(2):275–89.
26. Binkiewicz-Glińska A, Bakula S, Tomczak H i sur. Fibromyalgia Syndrome – a multidisciplinary approach. *Psychiatr Pol*. 2015;49(4):801–10.
27. Kravitz HM, Katz RS. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1115–25.
28. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed*. 2007;78(2):88–95.
29. Ayding G, Basar MM, Keles I, Ergün G, Orkun S, Batislam E. Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. *Urology*. 2006; 67(1):156–61.
30. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160–72.
31. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A i sur. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600–10.
32. Boomershine CS. A comprehensive evaluation of standardized assessment tools in the diagnosis of fibromyalgia and in the assessment of fibromyalgia severity. *Pain Res Treat*. 2012;2012:1–11.
33. Taylor RR, Jason LA, Torres A. Fatigue rating scales: an empirical comparison. *Psychol Med*. 2000;30(4):849–56.
34. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(4):R120.
35. Giesecke T, Williams DA, Harris RE i sur. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10): 2916–22.
36. Kaltsas G, Tsiveriotis K. Fibromyalgia. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA):MDText.com, Inc.; 2000–2013 Mar 5. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279092/>.
37. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rúa-Figueroa Í i sur. Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S40–7.
38. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE i sur. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul 4. pii:annrheumdis-2016-209724.
39. Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B i sur. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1741–6.
40. Riera R. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(5):454.
41. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Healthc Patient Saf*. 2016;8:13–23.
42. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, Clair AG. Opioid use in fibromyalgia: A cautionary tale. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(5): 640–8.
43. Field T. Massage therapy research review. *Complement Ther Clin Pract*. 2016;24:19–31.
44. Sutar R, Yadav S, Desai G. Yoga intervention and functional pain syndromes: a selective review. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28 (3):316–22.
45. Ramon S, Gleitz M, Hernandez L, Romero LD. Update on the efficacy of extracorporeal shockwave treatment for myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *Int J Surg*. 2015;24(Pt B):201–6.
46. Collado-Mateo D, Adsuar JC, Olivares PR i sur. Effects of whole-body vibration therapy in patients with fibromyalgia: A systematic literature review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:719082.
47. Häuser W, Bernardy K. Psychotherapeutic procedures for fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*. 2015;74(7):584–90.
48. Rossi A, Di Lollo AC, Guzzo MP i sur. Fibromyalgia and nutrition: what news?. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jan–Feb;33 (1 Suppl 88):S117–25.
49. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC i sur. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10): CD011336.

EVALUACIJA BOLI I LOKALNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI U BOLESNIKA S REUMATSKIM BOLESTIMA

EVALUATION OF PAIN AND LOCAL PHARMACOLOGICAL PAIN TREATMENT IN RHEUMATOLOGY

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka; Tome Strižića 3, 51000 Rijeka

tel.: 051 407 120; faks: 051 407 242

e-mail: fizikalna@kbc-rijeka.hr

Primljeno: 11. rujna 2016.

Prihvaćeno: 16. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatske bolesti – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; Mišićnokoštana bol – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija; Procjena boli – metode; Ankete i upitnici; Osteoartritis – farmakoterapija; Kortikosteroidi – način uporabe, terapijska primjena; Nesteroidni protuupalni lijekovi – način uporabe, terapijska primjena; Hialuronska kiselina – način uporabe, terapijska primjena; Lokalna primjena; Intraartikularne injekcije

SAŽETAK. U ovome preglednom radu prikazana je metodološka problematika u vezi s velikim brojem raznih alata i upitnika koji se rabe u obradi kronične mišićno-koštane boli kod reumatološkog bolesnika, uz osvrt na lokalno farmakološko liječenje boli.

Pouzdana i valjana evaluacija boli baza je ne samo za vođenje kliničkih istraživanja nego i za učinkovito liječenje boli u kliničkoj praksi. Složena priroda boli čini njezino objektivno mjerenje gotovo nemogućim. Evaluacija kronične mišićno-koštane boli i njezin učinak na fizičku, emocionalnu i socijalnu funkciju te kvalitetu života iziskuje kvalitativne multidimenzionalne upitnike i alate. Glavna preporuka, dakle, jest da bi upitnik trebao pokrivati više dimenzija, od evaluacije boli, preko evaluacije umora, poremećaja spavanja, fizičke funkcije, emocionalne funkcije, bolesnikove procjene općeg zadovoljstva te kvalitete života. Iako je svakodnevno sve veći broj upitnika i publikacija koji se odnose na mjerenje raznih aspekata kronične boli, razina je suglasja istraživača i kliničara niska i još nema unificiranog pristupa navedenom problemu te i nadalje postoji potreba za razvojem novoga, boljeg upitnika i alata za mjerenje boli i praćenje liječenja kronične boli.

S obzirom na to da su boli u zglobovima i u mekim tkivima mišićno-koštanog sustava najčešći simptomi u bolesnika s reumatskim bolestima, lokalno farmakološko liječenje boli ima važno mjesto u algoritmima liječenja tih bolesti. Lijek se aplicira topički preko kože ili injicira u bolno mjesto, s kontrolom mišićno-koštanog ultrazvuka ili bez nje. Lijekovi koji se najčešće rabe i pokazuju učinkovitost potvrđenu dokazima dobre kliničke prakse jesu NSAR i kortikosteroidi.

KEYWORDS: Rheumatic diseases – complications, diagnosis, drug therapy; Musculoskeletal pain – diagnosis, drug therapy, etiology; Pain measurement – methods; Surveys and questionnaires; Osteoarthritis – drug therapy; Adrenal cortex hormones – administration and dosage, therapeutic use; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – administration and dosage, therapeutic use; Hyaluronic acid – administration and dosage, therapeutic use; Administration, local; Injections, intra-articular

ABSTRACT. The objective of this review is to present outcome measurement tools for chronic musculoskeletal pain in rheumatology patients and to provide an overview of local pharmacological pain treatment.

Reliable and valid assessment of pain is fundamental for both clinical trials and effective pain management. The complex nature of pain makes objective measurement impossible. Evaluation of chronic musculoskeletal pain and its impact on physical, emotional, and social functions requires multidimensional qualitative tools and health-related quality of life instruments. The main recommendation concerning outcome measurements of pain is that they should include an evaluation of pain, fatigue, disturbed sleep, physical functioning, emotional functioning, and patient global ratings of satisfaction and quality of life. Despite the growing field of new instruments and publications related to measuring the various aspects of chronic pain, there is still little agreement on the topic among researchers and clinical experts and no unified approach has been adopted. There is still considerable need for the development of a core set of measurement tools and response criteria regarding chronic pain management.

It is well known that pain in articular joints and soft tissues of the musculoskeletal system represents the most common symptom presenting to rheumatologists. Therefore, local pharmacological pain treatment has an important

role in rheumatology treatment algorithms. Topical administration, as well as injection administration in joints and soft tissue trigger points, can be done under the control of musculoskeletal ultrasound. The most frequently prescribed drugs include NSARs and corticosteroids, with their effectiveness being well-proven in evidence-based practice.

Uvod

Budući da je bol ponajprije subjektivni osjećaj, a njezin prag razlikuje se od bolesnika do bolesnika, evaluacija boli bazira se na bolesnikovoj subjektivnoj percepciji, bolesnikovu iskustvu o prijašnjim bolnim stanjima te trenutačnome psihičkom stanju. Dakle, evaluacija bolesnika s mišićno-koštanom boli u reumatskim bolestima zahtijeva primjenu upitnika i alata za mjerenje bolnog podražaja koji su vjerodostojni, valjani i osjetljivi.¹ Procjena intenziteta boli važna je za kliničku praksu i za mjerenje krajnjeg ishoda liječenja.^{2,3}

U ovome preglednom radu bit će prikazana metodološka problematika u vezi s velikim brojem raznih alata i upitnika koji se rabe u obradi kronične mišićno-koštane boli kod reumatološkog bolesnika. Neki od tih alata i upitnika jesu simptomski specifični, a neki uključuju mjerenje proširene boli, umora, mjerenje poremećaja spavanja, raspoloženja i cjelokupnog osjećaja zdravlja ili bolesti. Pregled alata i upitnika bazira se na dostupnoj literaturi i kliničkom iskustvu te daje preporuku za primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Prepoznavanje i procjena mišićno-koštane boli u reumatološkog bolesnika

Iscrpna procjena kroničnog kompleksa bolnog stanja u reumatološkog bolesnika bazira se na biopsihosocijalnome modelu koji ističe važnu interakciju bioloških, psiholoških i društveno-kulturoloških čimbenika na bolno iskustvo pa je potrebna iscrpna dokumentacija glede početka bolnog podražaja, intenziteta boli te utjecaja na funkcioniranje i kvalitetu života bolesnika. Također, ne treba zanemariti emocionalni status bolesnika, a ni bolesnikovo vrednovanje jačine boli u smislu pogoršanja ili poboljšanja općeg stanja. Ove su preporuke u skladu s preporukama vodećih svjetskih organizacija i njihovih smjernica, kao što su smjernice Svjetske zdravstvene organizacije / Međunarodne lige udruženja u reumatologiji (*World Health Organization / International League of Associations for Rheumatology – WHO / ILARS*), zatim preporuke Konsolidiranih standarda prijavljenih istraživanja (*The Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT*) ili pak smjernice Ishoda mjerenja u kliničkim studijama u reumatoidnom artritisu (*Outcome Measurement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – OMERACT*).⁴⁻⁶

S obzirom na multifaktorsku prirodu kronične boli te na testiranje novih načina liječenja, postoji potreba za daljnjim usavršavanjem pouzdanosti i valjanosti složenih upitnika koje bolesnici sami priopćuju (*pa-*

tient-reported outcome – PRO), a koji su mjerni alati za praćenje učinkovitosti liječenja. U ovome preglednom radu bit će prikazane pouzdanost, valjanost i osjetljivost PRO-rezultata u evaluaciji i monitoriranju reumatološkog bolesnika.⁷

Alati za mjerenje kronične boli

Evaluacija boli interaktivan je i grupni proces koji uključuje bolesnika i liječnika, ali i ostale zdravstvene djelatnike koji se uz obitelj brinu za pravilno bolesnikovo liječenje. Provedba iscrpne evaluacije kronične boli baza je za njezino učinkovito liječenje uključujući razgovor s bolesnikom, klinički pregled, zabilježbu dosadašnjega medikamentnog i operacijskog liječenja, uzimanje psihosocijalne anamneze, evaluaciju utjecaja okolišnih čimbenika te izbor odgovarajuće dijagnostike. Procjena se također bazira na trajanju bolnog podražaja, zatim na učestalosti, intenzitetu, jačini, lokalizaciji, obrascu pojave boli, kvaliteti učinkovitosti liječenja te na ukupnom utjecaju na kvalitetu života bolesnika i njegove obitelji. Bolesnikov opis boli primarni je izvor podataka i podliježe stalnom ponavljanju procjene i praćenju učinkovitosti liječenja.⁸ Pri tome se rabe različite mjerne skale boli, ali nijedna nije primjenljiva uniformno za sve bolesnike. Učinkovitost uporabe različitih alata naizmjenično još nije opravdana.⁹

Osnovna podjela alata i upitnika koji evaluiraju kroničnu bol jest ova: jednodimenzionalne skale boli, multidimenzionalne skale boli, skale boli s obzirom na njezinu lokalizaciju, evaluacija umora i zamora, evaluacija spavanja, psihološka evaluacija te evaluacija kvalitete života.⁴

Jednodimenzionalne skale boli

U kliničkoj praksi instrumenti za mjerenje boli moraju biti jednostavni, brzo primjenljivi i lako razumljivi za bolesnika. Najupotrebljavaniji alat je skala boli, odnosno njezine varijacije, vizualna, verbalna i numerička skala boli ili njihova kombinacija.⁴

Vizualno-analogni skala (VAS) boli sastoji se od dužine pune linije s vrijednostima na početku i kraju linije od 0 do 10 cm (0 – 100 mm). Krajnje lijeva strana znači odsutnost boli, a krajnje desna neizdrživu bol. VAS ima visok stupanj razlučivosti i vjerojatno je najupotrebljavanija jednodimenzionalna skala boli u kliničkoj praksi.¹⁰ Međutim, nedostatak joj je da ju bolesnici teško razumiju pa je i stupanj pogreške u odgovorima visok u usporedbi s verbalnom i numeričkom skalom boli,^{10,11} pogotovo u bolesnika s kognitivnim oštećenjima i u starijih bolesnika.^{12,13} Klinički dokazi pokazuju da se sa sta-

renjem više gube vidne i prostorne mogućnosti za pravilnu uporabu VAS-a nego govorne mogućnosti koje se rabe kod verbalne i numeričke skale boli.^{12,14} VAS je također manje pouzdan kod nepismenih ljudi. Razumijevanje bi se moglo poboljšati dodatkom markera na svaki cm, koji onda čine grafičku skalu vrednovanja boli. Studije pokazuju da markeri poboljšavaju pouzdanost i osjetljivost navedene skale.⁴

Vizualna skala boli sadržava slike ekspresije boli na licu. Najpoznatija vizualna skala boli rabi se pretežno za djecu, a sadržava slike lica s ekspresijom jačine boli (*Faces Pain Scale*). Upotrebljava se u slučajevima kada bolesnik ne može riječima objasniti bolni osjećaj.⁴

Verbalna skala boli sadržava najčešće rabljene riječi kojima se valorizira jačina boli, kao što su blaga bol, srednje jaka bol, jaka bol i neizdrživa bol.⁴

Numerička skala boli omogućava brojčanu kvantifikaciju jačine boli u dužini od 0 do 10 cm, obično sa stupnjevanom skalom od po 1 cm.⁴

Jednodimenzionalne skale boli omogućavaju brzu evaluaciju boli i mogu se ponovno upotrijebiti kod istog bolesnika za praćenje učinkovitosti liječenja uz minimalan administrativni napor.^{8,9}

Za navedene skale dokazano je da su pouzdane i valjane. Međusobno se razlikuju prema broju kategorija odgovora, preferencijama bolesnika i ispitivača, vjerojatnosti propuštenih podataka te prema načinu administracije.⁸

Da bi skala boli bolesnicima bila pristupačnija i razumljivija može se rabiti numerička skala boli u kombinaciji s verbalno-vizualnim izričajem. Studije pokazuju da je takva kombinacija osjetljivija i da ju bolesnici lakše shvaćaju. Navedeno pogotovo vrijedi za bolesnike koji imaju suženo vidno polje. Daljnje su prednosti da se vrijednost očitava bez ravnala, što znači uštedu vremena za ispitivača te se čini da ju bolesnici bolje prihvaćaju jer bolje razumiju što se od njih traži.^{4,15}

Katkad su opisne riječi kao blaga bol, srednje jaka, jaka i vrlo jaka bol bolje prihvaćene kod bolesnika koji imaju problem u prevođenju jačine bolnog podražaja u brojčanu kategoriju. Međutim, ova skala ima veliku statističku pogrešku tako da se inače rabi samo kao grubi okvirni alat.^{9,11,14}

VAS i numerička skala boli jednako su osjetljive, ali klinička istraživanja pokazuju da je numerička skala boli pouzdanija pogotovo u slabije educiranih bolesnika.¹²⁻¹⁶ Jednostavnost i lakoća rangiranja bolnog podražaja neki su od vodećih kriterija pri izboru načina evaluacije boli tako da se numerička skala boli od 0 do 10 cm najviše rabi.^{12,17}

Međutim, u zdravih odraslih osoba malen je dobitak u preciznosti mjernog alata ako ima više od 7 opcija. Nadalje, vrlo je teško poboljšati preciznost iznad 9 opcija za biranje na metričkoj skali. Isto tako, bolja je preciznost odgovora ako se metrička skala obilježi s 0 – 10 cm nego 0 – 100 mm. Studije koje su pratile ljudski

kapacitet procesiranja informacija predlažu 7+/-2 razine i navode da je to najfiniji stupanj koji bolesnik perceptivno razlikuje i može izraziti u svakoj situaciji.¹⁸ Nasuprot zdravim osobama stariji bolesnici i bolesnici s posebnim potrebama često ne mogu praviti razliku između više od 5 kategorija.¹⁸ Na primjer, nema statistički značajne prednosti u odgovorima bolesnika o utjecaju respiratorne funkcije na kvalitetu života kada se usporede VAS i Likertov format od 7 kategorija.¹⁸

Svi navedeni načini evaluacije boli bazirani su na pretpostavci da je bol jednodimenzionalno iskustvo, što s bolesnikova stajališta znači pojednostavnjivanje tegoba s kojima se on susreće.

Multidimenzionalne skale boli

U brojnim situacijama jednostavan jednodimenzionalni instrument nije dovoljan da prikaže utjecaj boli na kvalitetu života.^{12,19} Ovakvi instrumenti mjere nekoliko dimenzija boli,⁴ odnosno pokušavaju povezati bol s onesposobljenošću. Najviše upotrebljavani multidimenzionalni upitnici jesu *McGill Pain Questionnaire* – MPQ,²⁰ kratka forma MPQ-a,²¹ Kratki popis boli (*Brief Pain Inventory* – BPI)²² i Upitnik gradacije kronične boli (*Chronic Pain Grade* – CPG).²³ Ovi upitnici mjere različite kombinacije raznih dimenzija boli kao što su intenzitet i kvaliteta boli u međudjelovanju s funkcijom i učinkom na opću kvalitetu života. Međutim, upitnici su opsežni, zahtijevaju dosta vremena, a rezultat je sporan ako upitnik ispunjava bolesnik s jakim intenzitetom boli s obzirom na slabiju mogućnost koncentracije zbog bolnog podražaja.

McGill Pain Questionnaire – MPQ

Kompletni MPQ je multidimenzionalni instrument koji se najčešće rabi u evaluaciji boli i daje detaljne informacije o kroničnoj boli.^{4,20} Sastoji se od 78 pridjeva koji opisuju bolni podražaj, a podijeljeni su u četiri glavne kategorije: osjetnu, afektivnu, evaluativnu i miješanu osjetnu. Za ispunjavanje je potrebno 15 – 20 minuta. On također sadržava pitanja koja se odnose na promjenu boli tijekom vremena te na klasifikaciju intenziteta boli na blagu, nelagodnu bol, bol koja izaziva tugu, užasnu bol i mučnu bol.²⁰ Uporabu ovog upitnika nije lako provesti u svakodnevnoj praksi te se MPQ većinom rabi u kliničkim istraživanjima. Zbog tog razloga jednostavnija su mjerenja kao što je VAS bolje prihvaćena u širokoj uporabi.

Kratka forma MPQ-a je skala samoprocjene bolesnika s 15 dijelova koji čine sukus širokog oblika MPQ-a. Indeks vrednovanja boli sastoji se od 15 reprezentativnih riječi (11 osjetnih, npr. osjetljivo i 4 afektivnih, npr. mučnina) rangiranih prema Likertovu tipu vrednovanja od 0 do 4. Dvije domene opisuju intenzitet boli, a ukupni osjećaj boli prikazuje se numeričkom skalom boli od 0 do 10.^{4,21}

Kratki popis boli (*Brief Pain Inventory – BPI*)

Kratki popis boli (*Brief Pain Inventory – BPI*) razvijen je radi davanja informacije o intenzitetu boli (osjetna dimenzija) i o njezinu stupnju koji utječe na sedam aspekata svakodnevnog života (opće aktivnosti, hodanje, normalni rad, odnosi s drugim ljudima, raspoloženje, san i uživanje u životu). On također dokumentira lokalizaciju boli na crtežu ljudskog tijela i opisuje karakteristike boli. Može biti administriran kao samoprocjena bolesnika ili vođen od ispitivača pa i telefonom. S obzirom na to da intenzitet boli može varirati tijekom dana, bolesnik navodi jačinu boli u trenutku ispunjavanja upitnika, ali isto tako i evidentira najjaču bol i srednju bol tijekom prethodnog tjedna.^{4,22}

Upitnik gradacije kronične boli (*Chronic Pain Grade – CPG*)

Upitnik gradacije kronične boli (*Chronic Pain Grade – CPG*) sastoji se od sedam dijelova. Aktualan intenzitet boli, najjača bol, srednja vrijednost boli u posljednjih 6 mjeseci mjere se skalom boli od 0 do 10. Broj dana koji zbog boli bolesnik nije mogao participirati u svakodnevnim aktivnostima, uz još preostale tri kategorije, mjeri onesposobljenost bolesnika u posljednjih 6 mjeseci. Upitnik klasificira kroničnu bol u četiri stupnja: stupanj I (niska onesposobljenost – nizak intenzitet boli), stupanj II (niska onesposobljenost – visok intenzitet boli), stupanj III (visoka onesposobljenost – srednje limitirajuća) i stupanj IV (visoka onesposobljenost – jako limitirajuća). Upitnik je jednostavan za primjenu i ako se pravilno rabi, daje valjane rezultate.^{4,23,24}

Skale boli s obzirom na njezinu lokalizaciju

Skale boli s obzirom na njezinu lokalizaciju prikazuju topografiju boli na slici ljudskog tijela, gdje bolesnici crtaju i označavaju bolna mjesta s prednje i stražnje strane slike tijela. Ako se slike bolnih mjesta rabe samo kao lokatori boli, onda su takvi rezultati pouzdani i valjani. U ACR-ovim (*American College of Rheumatology*) klasifikacijskim kriterijima fibromialgije²⁵ vrednovanje proširene boli jedan je od mjernih parametara. Rabe se dvije skale boli: Regionalna skala boli²⁶ i Skala boli putem samoprocjenjivanja.²⁷ Regionalna skala boli valjano prikazuje veličinu bolnog područja i služi da se identificiraju bolesnici s fibromialgijom kao komorbiditetom uz reumatoidni artritis i osteoartritis.²⁶ Skala boli putem samoprocjenjivanja razmatra 16 nezglubnih područja i bolesnik mora sam odrediti jačinu boli ili osjetljivosti u pojedinom području u posljednjih 7 dana u svakom od 16 označenih područja tijela. Jačina boli određuje se u rasponu od 0 do 3 (0 – nema boli; 1 – blaga bol; 2 – srednje jaka bol; 3 – jaka bol) za svako pojedino područje, rezultat je ras-

pon bodova od 0 do 48 koji se onda transformira u skalu od 0 do 10.²⁷

Evaluacija umora i zamora

Umor i zamor definirani su kao osjećaj slabosti i gubitak energije koji najčešće nastaje i nestaje nakon odmora u normalnim uvjetima. Kod bolesnika koji trpe kroničnu bol umor i zamor su uobičajeni i onesposobljavajući simptom njihove bolesti. Prisutnost i jačina umora pridružene su raznim uzrocima uključujući aktivnost bolesti, gubitak aerobne kondicije, depresiju, poremećaj spavanja te raznim komorbiditetima osnovne bolesti. Iako etiologija umora nije uvijek jasna, obično je pridružena smanjenoj kvaliteti života i teško ju je liječiti. Istraživanja u reumatološkim bolestima razvila su set valjanih i pouzdanih skala mjerenja umora koje se rabe kod bolesnika s proširenom boli. Alati mjerenja umora mogu biti jednodimenzionalni i multidimenzionalni.⁴

Jednodimenzionalni alati za mjerenje umora

Iako umor može biti definiran jednodimenzionalnom skalom, mjereći intenzitet umora numeričkom skalom od 1 do 10 ili Likertovom skalom od 0 do 6, jednostavnost takvog pristupa ne vrednuje druge dimenzije, a ako se one izostave, potencijalni su problem jer se neće moći prepoznati razne podgrupe umora koje mogu biti klinički važne za bolesnika i njegovo liječenje.⁴

Multidimenzionalni alati za mjerenje umora

Multidimenzionalni alati za mjerenje umora valoriziraju više informacija o karakteristikama i učinku umora na bolesnika kao što su opća kvaliteta života ili opće loše osjećanje. Dokazano je da su razni mjerni alati korisni za mjerenje umora kod fibromialgije i ostalih kroničnih stanja kao što su Multidimenzionalna procjena umora (*Multidimensional Assessment of Fatigue – MAF*) i Multidimenzionalni indeks umora (*Multidimensional Fatigue Index – MFI*) koji valoriziraju razne tipove umora, uključujući psihički i emocionalni umor. Drugi alat koji je također pouzdan u velikom broju bolesti jest Funkcionalna procjena kronične terapije za umor (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue – FACIT-Fatigue*). Skala jačine umora (*The Fatigue Severity Scale – FSS*) originalno se razvila za vrednovanje umora kod multiple skleroze ili eritematoznog lupusa, ali se može rabiti i u bolesnika s kroničnom mišićno-koštanom boli.⁴

Evaluacija spavanja

Jedan od čestih simptoma bolesnika koji trpe kroničnu bol jest i poremećaj spavanja noću, pospanost danju i umor. Bolesnici navode da imaju lagan san koji se lako prekida, a nedostatak noćnog sna rezultira pospanošću i umorom tijekom dana. Zbog navedenoga je

ključno procijeniti stupanj poremećaja spavanja kako bi se izabrala odgovarajuća terapija. Kvaliteta sna može se evaluirati jednodimenzionalnom numeričkom bodovnom skalom od 0 do 10, gdje bolesnik označi broj koji najbolje opisuje kvalitetu sna tijekom posljednja 24 h. Također postoji velik broj multidimenzionalnih alata koji su dokazano učinkoviti u procjeni sna u bolesnika s reumatskim bolestima, a istraživanja pokazuju da je pri tome najbolji izbor Skala zdravstvene studije procjene sna (*Medical Outcome Study Sleep Scale* – *MOS Sleep Scale*).⁴

Psihološka evaluacija

Brojne su studije pokazale da je kronična bol usko povezana s depresijom i s ostalim simptomima psihološkog distresa. Psihološka obrada bolesnika s mišićno-koštanom boli može dati korisne informacije vezane uz psihološke promjene te uz promjene ponašanja bolesnika, koje utječu na bol i onesposobljenost. Također takva procjena evaluira kakav učinak bol i umor imaju na psihološko zdravlje pojedinca. Anksioznost i depresija jako utječu na kvalitetu života bolesnika. Pridruženi simptomi kao što su nemogućnost koncentracije, gubitak motivacije, poremećaj spavanja, umor i pesimizam djeluju na učinak liječenja bolesnika i njegove rehabilitacije. Instrumenti psihološke evaluacije dolaze u različitim formatima i različite su dužine. Dužine testova variraju od 5 do 20 točaka poput npr. Bolničke skale anksioznosti i depresije (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) do 21 – 50 točaka kao npr. *Beck Depression Inventory*. Svaki alat ima prednosti i nedostatke vezane uz dimenzionalnost te uz vrijeme koje je potrebno za ispunjavanje testa.⁴

Evaluacija kvalitete života

Važnost evaluacije kvalitete života u bolesnika s kroničnom boli dokumentirana je raznim studijama u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima kao što su reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, sistemski eritematozni lupus, simptomski osteoartritis koljena i kuka, postmenopauzalna osteoporoza s frakturom kralješka i fibromialgija. U usporedbi sa zdravom kontrolom sve reumatske bolesti znatno utječu na svih osam komponenata u upitniku SF-36, i to i na psihičku i mentalnu komponentu. Bolest koja ima najlošiji učinak na kvalitetu života jest reumatoidni artritis.

Sveobuhvatno rečeno, sve reumatske bolesti zbog boli imaju ograničenu funkciju mišićno-koštanog sustava, a time i lošiju kvalitetu života. Postoji velik broj upitnika koji valoriziraju utjecaj boli na kvalitetu života u bolesnika s reumatskim bolestima. Osnovna je podjela među njima na generičke upitnike te na upitnike specifične za pojedinu bolest koji su i osjetljiviji pa mogu registrirati klinički važne promjene u bolesnika.⁴

Generički mjerni alati

Generički mjerni alati razvili su se za deskriptivna epidemiološka istraživanja i prate promjene različitih komponenata zdravlja općenito. Jedini je problem navedenih alata da su osjetljivi na svaku promjenu zdravlja i ako je primarni interes specifične prirode, druge promjene mogu promijeniti i zamaskirati krajnji ishod primarno praćenog problema. Nadalje, određeni broj pitanja u generičkim mjernim alatima može biti neodgovarajući i nebitan za praćeni problem, a, s druge strane, imaju premalo pitanja koja se odnose na problem koji se ispituje. Najpopularniji generički mjerni alat je SF-36.⁴

Upitnici specifični za pojedinu bolest

Upitnici specifični za pojedinu bolest dizajnirani su tako da obrade specifične dijagnostičke grupe ili populaciju bolesnika najčešće radi mjerenja odgovora na liječenje ili radi mjerenja klinički bitnih promjena u bolesnika.⁴

Jedan od vidljivih nedostataka upitnika specifičnih za pojedinu bolest jest da oni ne dopuštaju usporedbene procjene između ishoda različitih terapija u različitim skupina bolesnika s različitim zdravstvenim problemima (npr. u studijama raspodjele novčanih sredstava). U tim se slučajevima preporučuje njihova primjena u kombinaciji s generičkim upitnicima.⁴

Za evaluaciju reumatskih bolesti postoji velik broj upitnika specifičnih za pojedinu bolest, kao npr.: *Disease Activity Score* – DAS i *Health Assessment Questionnaire* – HAQ za reumatoidni artritis, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI za ankilozantni spondilitis, *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* – WOMAC za osteoartritis, *Fibromyalgia Impact Questionnaire* – FIQ za fibromialgiju, koji uključuju aktivnost bolesti, opći pogled na funkcionalni status zajedno sa specifičnim dijelovima što prate promjene od posebnog značenja u praćenju populaciji bolesnika. I u ovim upitnicima postoje dijelovi koji se mjere jednodimenzionalnim VAS-om te se ti rezultati integrišu s ostalim mjerenjima aktivnosti bolesti i ograničenjima funkcije u krajnji zajednički rezultat. Također, ovi se upitnici u nekim segmentima znatno preklapaju s generičkim mjernim alatima.⁴

Lokalno farmakološko liječenje boli u bolesnika s reumatskim bolestima

Boli u zglobovima i u mekim tkivima mišićno-koštanog sustava najčešći su simptomi kojima se prezentiraju bolesnici s reumatskim bolestima. Stoga lokalno farmakološko liječenje boli ima važno mjesto u algoritmima liječenja reumatskih bolesti. Lokalna aplikacija lijekova na bolno mjesto jako je popularna među bolesnicima i povezana je s dobrom adherencijom. Valja istaknuti da je za bolesnika dobar osjećaj lokalno utrljati lijek ili injicirati ga direktno u bolno mjesto po-

gotovo ako se ne radi o boli koja je proširena na velik broj zglobova ili na široko područje mekih tkiva mišićno-koštanog sustava. Mišićno-koštani ultrazvuk dijagnostička je metoda koja pomaže u postavljanju dijagnoze, ali se rabi i za vođenje lokalnoga farmakološkog liječenja.

U lokalno farmakološko liječenje boli spadaju: lokalna primjena nesteroidnih antireumatika (NSAR) i kapsaicina, zatim intraartikularna primjena kortikosteroida i viskosuplementacije te lokalna injekcijska terapija kod boli u mekim tkivima mišićno-koštanog sustava.⁴

Lokalna primjena NSAR

Lokalna primjena NSAR ima snažnu preporuku za smanjenje boli u OA šaka i koljena.²⁸⁻³⁰ Smjernice NICE čak preporučuju lokalnu primjenu NSAR zajedno s oralno primijenjenim paracetamolom kao lijekom prvog izbora u liječenju OA ili se preporučuju čak kao zamjena za paracetamol.^{28,29} Kada se direktno uspoređuju, lokalni pripravci NSAR jednako su učinkoviti kao i peroralni pripravci NSAR, ali s nižom incidencijom gastrointestinalnih i sistemskih nuspojava.²⁹ Lokalno primijenjeni NSAR vrlo se malo apsorbiraju u cirkulaciju te je u plazmi nađeno manje od 15% koncentracije NSAR u usporedbi s oralnom primjenom.²⁸ Izbor topičkog NSAR razlikuje se ovisno o vrsti aktivnog lijeka i njegovoj koncentraciji, ovisno o vrsti nosača lijeka te agregatnom stanju pripravka (krema, gel, sprej). Navedeno objašnjava heterogenost sistematskih revija koje kombiniraju rezultate od različitih pripravaka. Dva lokalna pripravka s najviše rezultata dobre kliničke prakse jesu diklofenak i ketoprofen. Također, znatne koncentracije NSAR nađene su u sinovijalnoj tekućini zgloba nakon lokalne aplikacije lijeka. Navedeno se objašnjava ne toliko površinskom lokalnom penetracijom lijeka, nego preko sekundarnoga krvnog dotoka. Lokalni pripravci NSAR apliciraju se obično tri puta na dan te nije nužno utrljavanje u kožu.²⁸

Lokalna primjena kapsaicina

Kapsaicin je lipofilni alkaloid izoliran iz čili papričica. On se selektivno veže za proteinski receptor vanilloid tipa 1 (*transient receptor potential vanilloid type 1* – TRPV1) koji toplinom aktivira kalcijске kanale na površini perifernog tipa C nociceptornih vlakana. Kada se kapsaicin veže na TRPV1, on snižava prag podražaja i aktivira kanale na temperaturi nižoj od tjelesne, izazivajući osjećaj žarenja. Ako se administracija kapsaicina ponavlja, produžena aktivacija navedenih neurona postupno snižava koncentraciju tvari P (*substance P*) koja je neurotransmitor za bol i toplinu te na taj način smanjuje prijenos bolnog podražaja. Lokalno apliciran kapsaicin tri puta na dan može smanjiti bol u OA šaka i koljena.²⁸ Kapsaicin pokazuje progresivni učinak koji daje maksimum nakon 1 – 2 tjedna stalne primjene.

Početan osjećaj žarenja tijekom prvih nekoliko dana aplikacije onemogućuje dvostruku slijepu probu kod randomiziranih kontroliranih studija.²⁸

Intraartikularna aplikacija kortikosteroida

Postoje metodološki dobro vođene studije koje potvrđuju učinkovitost intraartikularnih injekcija dugo djelujućih kortikosteroida u smanjenju boli kod OA koljena. Intervencija je brzo i jednostavno izvediva te ima visok stupanj učinkovitosti u smanjenju boli (veličina učinkovitosti za smanjenje boli, *effect size* – ES 1,27), 7 dana nakon injekcije u usporedbi s placebom za OA koljena. Navedeno liječenje izaziva brzo smanjenje boli nekoliko sati do nekoliko dana nakon aplikacije. Iako je prema randomiziranim kontroliranim studijama učinak relativno kratkotrajan i iznosi 1 – 4 tjedna, u pojedinim bolesnika poboljšanje može trajati i nekoliko mjeseci. Nažalost, do danas nema jasnih kliničkih prediktora dobrog učinka, kao što su dob bolesnika, prisutnost izljeva ili stupanj strukturne promjene. Vrlo je malo kliničkih studija o intraartikularnoj aplikaciji kortikosteroida u ostale zglobove kod OA, ali navedeno je liječenje preporučeno u svim smjernicama te je dobro potkrijepljeno iskustvom kliničara.²⁸

Iako je teoretski infekcija zgloba moguća, dok god se zadovoljavaju sterilni protokoli prilikom primjene, intraartikularna injekcija je sigurna i bolesnici ju dobro podnose.²⁸

Nuspojave koje su se javile u malog broja bolesnika jesu: kratkotrajna egzacerbacija boli nakon injekcije, crvenilo lica i poremećaj šećera u krvi i urinu kod dijabetičara.²⁸

Kortikosteroidi primijenjeni epiduralnom injekcijom jedan su od izbora konzervativnog liječenja boli kod lumboishialgije. U objavljenim studijama postoje kontroverze oko metodologije provođenja istraživanja, načina aplikacije injekcije te oko vremena evaluacije učinka. Postoje tri načina aplikacije injekcije, s radiografskim praćenjem tijekom aplikacije ili bez nje: u sakralni kanal kroz hiatus sacralis i kao stražnja epiduralna injekcija kroz interlaminarni pristup. Treći je način aplikacije foraminalna ili periradikularna injekcija i uvijek se izvodi pod kontrolom fluoroskopa ili CT-skena. Postoji potvrda dobre kliničke prakse da su injekcije bez slikovnog navođenja manje učinkovite. Prosječna je razina dokaza o učinkovitosti injekcija kratkoročna, do tri mjeseca, a slaba ako se učinkovitost gleda dugoročno. Dvije od tri randomizirane kontrolirane studije pokazuju da su foraminalne injekcije učinkovitije od druge dvije tehnike. Slučajevi infarkta leđne moždine tijekom foraminalne injekcije opisani su u literaturi većinom u bolesnika koji su imali na razini injekcije prijašnji kirurški zahvat. Unatoč navedenim kontroverzama većina kliničkih stručnjaka preporučuje lumbalne spinalne injekcije kao jedan od načina liječenja boli u radikulopatiji zbog hernije diskusa te je

preporuka da se navedeno liječenje može preporučiti u bolesnika kod kojih uobičajeno liječenje nije dalo rezultata.³¹

Intraartikularna viskosuplementacija

Hijaluronska kiselina (HK) jest glukozaminoglikan velike molekularne težine koji je sastavni dio raznih tkiva, uključujući sinovijalnu tekućinu i hrskavični izvanstanični matriks. Viskoelastične karakteristike HK lubrificiraju zglob i održavaju hidraciju tkiva, ali imaju i druge biološke učinke uključujući interakciju s ostalim izvanstaničnim makromolekulama i staničnim receptorima kao što je CD44. HK je najveća neproteinska komponenta sinovijalne tekućine. Iz zgloba izlazi preko limfatične cirkulacije i razgrađuje se u jetrenim endotelnim stanicama. Sinovijalne su stanice glavni izvor HK i mjerenje serumske HK istražuje se kao mogući biomarker sinovijalne reaktivnosti. Cilj aplikacije viskosuplementacije jest korekcija snižene razine HK u sinovijalnoj tekućini kod OA radi poboljšanja lubrikacije zgloba. Na tržištu postoje razni preparati HK, različite molekularne težine. Postoje randomizirane kontrolirane studije koje potvrđuju analgetski učinak raznih preparata HK apliciranih kod OA koljena, čiji je učinak bolji od placebnog efekta, pogotovo 5 – 13 tjedana nakon injekcije, no statistički mjereno poboljšanje je slabo (ES 0,32; 95%-tni CI 0,17 – 0,47). Većina proizvoda na tržištu daje se jedanput na tjedan u intervalima od 3 ili 5 tjedana. Postoje preparati koji se daju u jednom navratu u 6 – 9 mjeseci, no malobrojna su klinička istraživanja koja potvrđuju učinak. Trenutačno ne postoje randomizirana kontrolirana istraživanja koja bi potvrdila učinkovitost intraartikularno aplicirane HK kod OA kuka iako nekontrolirane studije potvrđuju značajno smanjenje boli nakon aplikacije. Randomizirane kontrolirane studije koje potvrđuju učinkovitost HK u OA koljena metodološki su heterogene, a neke od njih pokazuju jednak učinak kao placebo. Jedna, jedan na jedan usporedbena studija pokazuje jednak učinak obaju preparata, dakle, ne dokazuje prednost jednog u odnosu prema drugom obliku HK.^{28,29} Aplikacija HK u kuk daje slične rezultate. Većina smjernica daje uvjetnu preporuku za aplikaciju viskosuplementacije u OA, dok smjernice NICE ne preporučuju intraartikularnu primjenu HK.^{28–30}

Lokalna injekcijska terapija kod boli u mekim tkivima mišićno-koštanog sustava

Lokalna injekcijska terapija često se provodi kod boli u mekim tkivima mišićno-koštanog sustava. Od lijekova se najčešće rabe kortikosteroidi, lokalni anestetici, botulinum toksin te blokade živaca. Važno je da je injekcija samo jedan od načina liječenja u algoritmu liječenja boli u mekim tkivima, radi smanjenja utjecaja uzročnih i provokativnih čimbenika koji izazivaju bol te s ciljem omogućavanja bolje rehabilitacije.³²

Primjena injekcija u meka tkiva izvodi se tako da se kod primjene za izbor točnog mjesta aplikacije rabe vanjske površinske anatomske orijentacijske točke, s kontrolom mišićno-koštanog ultrazvuka ili bez njega. Pod kontrolom ultrazvuka manja je mogućnost oštećenja okolnoga mekog tkiva.³²

Injekcije lokalnog anestetika u meka tkiva služe i za dijagnostičke i terapijske svrhe. Bolesnik s miofascijalnom boli može dobiti injekciju u okidačku točku radi mehaničkog razbijanja same točke, ali i s ciljem desenzitizacije. Smanjenje bolnog podražaja potom omogućuje provođenje istezanja i vježbi.³²

Injekcije kortikosteroida u meka tkiva su ekstraartikularne i daju se u okolinu lezije ili u samu leziju. Navedene injekcije također se rabe za dijagnostičke i terapijske blokade živaca.³²

Botulinum toksin blokira presinaptičko otpuštanje neurotransmitora acetyl-kolina. On je pročišćeni protein, a proizvodi ga anaerobna bakterija *Clostridium botulinum*. Tipovi A i B u kliničkoj su uporabi te se rabe pri liječenju velikog broja bolnih stanja kao što su miofascijalna bol, mišićna križobolja, spastičnost, glavobolja i ostalo. Klinički učinci vide se 3 – 10 dana nakon injekcije. Smanjenje bolnog podražaja traje tjednima i mjesecima nakon injekcije te se to vrijeme mora iskoristiti za istezanje i vježbu. Dugoročni učinci nisu poznati. Nuspojave su povišena temperatura i stanje nalik gripi, glavobolja, trbušni simptomi, osip, pojava antitijela, bol na mjestu injekcije, bol u mišiću. Najteža nuspojava je mišićna paraliza ako se premaši doza ili se injekcija aplicira u krivo mjesto. S vremenom može nastati imunorezistencija te se gubi učinkovitost botulinum toksina. Navedeno se može izbjeći ako se daje najniža djelotvorna doza te se maksimalno produlji interval između dvije injekcije (6 mjeseci i duže). Bolesnici u kojih se razviju antitijela mogu dobiti druge serotipove botulinuma.³²

Zaključak

Primjerena evaluacija kronične boli, uz uporabu valjanih i pouzdanih alata, bitna je za njezino liječenje. Tijekom posljednjeg desetljeća razvijen je velik broj upitnika i alata radi evaluacije mišićno-koštane boli i funkcije u bolesnika s reumatskim bolestima.

Glavni je problem u izboru najprikladnijeg upitnika i pristupa pojedinoj bolesti te treba izabrati onaj koji je dovoljno sveobuhvatan, ali učinkovit. Svaki upitnik i alat mora zadovoljavati tri glavna kriterija, a to su valjanost, pouzdanost i osjetljivost na promjenu. Prva dva kriterija bitna su za sve upitnike i alate. Osjetljivost na promjenu bitan je preduvjet ako želimo mjeriti i pratiti učinkovitost liječenja. Nadalje, također je bitno da se na pitanja u upitniku lako odgovara, da su rezultati lako razumljivi i ponovljivi, da se na ispunjavanje upitnika potroši malo vremena, da su obrada i interpretacija rezultata jednostavne te da je kulturološki

prihvatljiv. Dakle, trenutačno je u uporabi velik broj upitnika, od kojih su neki novi, dok se drugi rabe dugo godina te su stoga dobro poznati, ali svi imaju i prednosti i nedostatke.

Lokalno farmakološko liječenje boli ima važno mjesto u postupnicima njezina liječenja u bolesnika s reumatskim bolestima. Lijek se aplicira topički preko kože ili injicira u bolno mjesto (zglob ili meka tkiva mišićno-koštanog sustava). Injekcije u zglob ili u meka tkiva, radi bolje učinkovitosti mogu se izvoditi pod kontrolom mišićno-koštanog ultrazvuka. Lijekovi koji se najčešće rabe i imaju učinkovitost potvrđenu dokazima dobre kliničke prakse jesu NSAR i kortikosteroidi.

LITERATURA

- Lehman LA, Sindhu BS, Shechtman O, Romero S, Velozo CA. A comparison of the ability of two upper extremity assessments to measure change in function. *J Hand Ther.* 2010;23(1):31–9.
- Salcido RS. Is pain a vital sign? *Adv Skin Wound Care.* 2003; 16(5):214.
- Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, McCarberg B, Todd KH, Paice JA i sur. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1574–80.
- Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. Pain assessment strategies in patients with musculoskeletal conditions. *Reumatismo.* 2012; 64(4):216–29.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357(9263): 1191–4.
- Brooks P, Hochberg M. Outcome measures and classification criteria for the rheumatic diseases. A compilation of data from OMERACT (Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials), ILAR (International League of Associations for Rheumatology), regional leagues and other groups. *Rheumatology.* 2001;40 (8):896–906.
- Salaffi F, Migliore A, Scarpellini M, Corsaro SM, Laganà B, Mozzani F i sur. Psychometric properties of an index of three patient reported outcome (PRO) measures, termed the CLinical ARthritis Activity (PRO-CLARA) in patients with rheumatoid arthritis. The NEW INDICES study. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2):186–200.
- Sokka T, Haugeberg G, Pincus T. Assessment of quality of rheumatoid arthritis care requires joint count and/or patient questionnaire data not found in a usual medical record: examples from studies of premature mortality, changes in clinical status between 1985 and 2000, and a QUEST-RA global perspective. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:86–97.
- Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. U: Turk DC (ur.). *Handbook of pain assessment.* 2. izd. New York: Guilford press; 2001. str. 15–34.
- Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain.* 1976;2(2):175–84.
- Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain.* 1986;27(1):117–26.
- Taylor LJ, Harris J, Epps CD, Herr K. Psychometric evaluation of selected pain intensity scales for use with cognitively impaired and cognitively intact older adults. *Rehabil Nurs.* 2005; 30(2):55–61.
- Herr KA, Mobily PR. Comparison of selected pain assessment tools for use with the elderly. *Appl Nurs Res.* 1993;6(1):39–46.
- Ferraz MB, Quresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17(8):1022–4.
- Alghadir A, Anwer S, Anwar D, Nezamuddin M. The Development and Validation of Hundred Paisa Pain Scale for Measuring Musculoskeletal Pain: A Prospective Observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29):1162.
- Price DD, Rafii A, Watkins LR, Buckingham B. A psychophysical analysis of acupuncture analgesia. *Pain.* 1984;19(1):27–42.
- Ritter PL, González VM, Laurent DD, Lorig KR. Measurement of pain using the visual numeric scale. *J Rheumatol.* 2006;33 (3):574–80.
- Franchignoni F, Salaffi F, Tesio L. How should we use the visual analogue scale (VAS) in rehabilitation outcomes? I: How much of what? The seductive VAS numbers are not true measures. *J Rehabil Med.* 2012;44(9):798–9.
- Turk DC, Rudy TE. Toward an empirically derived taxonomy of chronic pain patients: integration of psychological assessment data. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(2):233–8.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975;1(3):277–99.
- Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987;30(2):191–7.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore.* 1994;23(2):129–38.
- Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain.* 1992;50(2):133–49.
- Salaffi F, Stancati A, Grassi W. Reliability and validity of the Italian version of the Chronic Pain Grade questionnaire in patients with musculoskeletal disorders. *Clin Rheumatol.* 2006;25 (5):619–31.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600–10.
- Wolfe F. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12,799 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol.* 2003;30(2):369–78.
- Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Gasparini S, Atzeni F, Grassi W. Development and validation of the self-administered Fibromyalgia Assessment Status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):125.
- Paskins Z, Dziedzic K, Leeb B. Osteoarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ (ur.). *EULAR textbook on rheumatic diseases.* London: BMJ Group; 2015. str. 854–9.
- Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;1;502–3.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N 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(9):981–1000.
- Balagué F, Schindler M, Genevay S. Low back pain. U: Bijlsma JWJ (ur.). *EULAR textbook on rheumatic diseases.* London: BMJ Group; 2015;979–80.
- Micu MC, Moller I, Schiotis E, Naredo E. Regional Musculoskeletal Pain Syndroms. U: Bijlsma JWJ (ur.). *EULAR textbook on rheumatic diseases.* London: BMJ Group; 2015;991–3.

SUSTAVNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI U REUMATSKIM BOLESTIMA

SYSTEMIC PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PAIN IN RHEUMATIC DISEASE

Simeon Grazio, Ines Doko

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel.: 01-3787248; faks: 01-3787395

e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr; simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno: 4. rujna 2016.

Prihvaćeno: 19. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatske bolesti – farmakoterapija, komplikacije; Kronična bol – etiologija, farmakoterapija, patofiziologija; Osteoartritis – farmakoterapija, komplikacije; Nesteroidni protuupalni lijekovi – farmakologija, nuspojave, terapijska primjena; Acetaminofen – terapijska primjena; Opioidni analgetici – farmakologija, nuspojave, terapijska primjena; Triciklički antidepresivi – terapijska primjena; Receptor čimbenika rasta živca – antagonisti i inhibitori; Humanizirana monoklonska protutijela – terapijska primjena; Antikonvulzivi – terapijska primjena

SAŽETAK. Bol je kardinalni simptom reumatskih bolesti i najčešći razlog traženja medicinske pomoći. Olakšanje boli donosi brojne dobrobiti i preduvjet je funkcionalnog oporavka. U liječenju boli u reumatskim bolestima rabe se različiti lijekovi. Oni obično uključuju paracetamol, nesteroidne antireumatike i opioide (uglavnom slabe). Antidepresivi i antikonvulzantni lijekovi mogu se rabiti u slučajevima dominantne neuropatske sastavnice boli. U ovome deskriptivnom pregledu predstavljamo ažurirane rezultate istraživanja sa sustavnim analgeticima u reumatskim bolestima, uključujući inhibitore čimbenika rasta živca i simptomatske sporodjelujuće lijekove za osteoartritis.

KEYWORDS: Rheumatic diseases – complications, drug therapy; Chronic pain – drug therapy, etiology, pathophysiology; Osteoarthritis – complications, drug therapy; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; Acetaminophen – therapeutic use; Analgesics, opioid – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; Receptor, nerve growth factor – antagonists and inhibitors; Antibodies, monoclonal, humanized – therapeutic use; Antidepressive agents, tricyclic – therapeutic use; Anticonvulsants – therapeutic use

ABSTRACT. Pain is a cardinal symptom of rheumatic diseases and the most common reason for seeking medical help. Pain relief has many beneficial effects and is necessary for the functional recovery. A variety of drugs are used for the treatment of pain in rheumatic diseases. They usually include acetaminophen, nonsteroidal anti-rheumatic drugs, and opioids (mostly weak opioids). Antidepressants and anticonvulsants can be used in cases with a predominant neuropathic component. In this descriptive review we present up-to-date results of trials with systemic analgesic drugs in rheumatic diseases, including nerve growth factor inhibitors and symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis.

Uvod

Prema patofiziološkim mehanizmima, bol se u reumatskim bolestima može klasificirati kao nociceptivna, upalna i neuropatska. Iako ih je u praksi često teško odijeliti, ta je podjela važna za razumijevanje mehanizma djelovanja lijekova koji suzbijaju bol, odnosno odabir lijeka koji će imati najbolji analgetski učinak. Ukratko, nociceptivna bol uključuje aktivaciju neuroena stimulacijom specijaliziranih nociceptora putem

iritacije tkiva ili ozljede, a neuropatska je bol povezana s abnormalnim somatosenzornim procesima koji izravno utječu na periferni ili središnji živčani sustav. U bolestima u kojima je prisutna upalna upalna kaskada može dodatno aktivirati periferne živce smještene primjerice u sinoviji, što je primjer periferne senzitivacije, dok se na spinalnoj i kortikalnoj razini događa centralna senzitivacija, a obje rezultiraju pojačanim osjetom boli.¹ Bol koja ima izvorište u mišićno-koštanim struk-

turama najčešće je slabo lokalizirana pa je stoga teško razlikovati bol koja proizlazi iz tetiva, sveza i kostiju, zglobova i/ili njihove kapsule. Također, vrlo je teško jasno razlikovati širenje boli i prenesenu bol. Naime, u nekih bolesnika lokalna se bol s vremenom razvija u proširenu bol mehanizmom senzitivizacije, kao što je to slučaj u kompleksnome regionalnom bolnom sindromu, te se javljaju kontinuirana bol, alodinija i hiperalgezija, dakle, fenomeni koji su svojim obilježjima neproporcionalni u odnosu prema početnom oštećenju tkiva.² Budući da je stupanj senzitivizacije u korelaciji s intenzitetom boli, ključno je spriječiti lokalnu nociceptivnu aktivnost u ranoj fazi. Osim toga u pristupu bolesniku mora se voditi računa da tjelesna aktivnost, psihološki čimbenici i cjelokupno zdravstveno stanje mogu utjecati na doživljaj boli.

Većina farmakološkog liječenja boli u kliničkoj praksi ima ciljno djelovanje na periferiji. Osim lijekova koji djeluju samo na bol važnost upale u patofiziologiji boli podupire analgetski učinak nesteroidnih protuupalnih lijekova (nesteroidnih antireumatika – NSAR) koji imaju i protuupalni učinak, ali utječu i na centralni mehanizam nastajanja boli iako ne mogu potpuno spriječiti centralnu senzitivizaciju. S druge strane, opioidni analgetici djeluju ponajprije centralno pa su učinkoviti u liječenju bolesnika s jakim centralnim doprinosom iskustvu boli. U novije se vrijeme naglasak stavlja na razvoj i primjenu drugih lijekova koji djeluju na centralnu senzitivizaciju boli, a najčešće se radi o lijekovima koji primarno nisu razvijeni za liječenje boli, kao što su npr. antidepresivi i antiepileptici (često se nazivaju koanalgetici), koji nalaze sve više mjesta u liječenju boli u reumatskim bolestima.³ Smjernice za liječenje boli uglavnom su specifične za bolest. U ovome deskriptivnom pregledu obradit ćemo učinkovitost i podnošljivost lijekova za liječenje boli u osteoartritisu, u najčešćim upalnim reumatskim bolestima (ponajprije reumatoidnom artritisu – RA i spondiloartritisima – SpA, uključujući psorijatični artritis – PsA), uričnom artritisu i vertebralnim te vertebrogenim bolnim sindromima, s posebnim osvrtom na rezultate novijih istraživanja. Izostavljeni su lijekovi koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti, uključujući i glukokortikoide, kao i drugi lijekovi koji smanjuju bol drugim, posrednim mehanizmima.

Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) najčešće je upotrebljavani analgetik u svijetu, indiciran u liječenju prvog stupnja jačine boli prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (engl. kr. WHO) te kao moguća dodatna terapija u jačoj boli. Prema vrijedećim smjernicama najvažnijih nacionalnih i međunarodnih organizacija, smatra se prvim farmakološkim izborom liječenja bolesnika s osteoartritisom (OA) i križoboljom iako neke

od tih smjernica za prvu liniju liječenja navode i mogućnost primjene NSAR-a.⁴⁻⁶ Međutim, neki noviji podaci dovode u pitanje kliničku relevantnost analgetskog učinka paracetamola. Tako je u sustavnom pregledu i metaanalizi 13 randomiziranih kontroliranih studija o sigurnosti i učinkovitosti paracetamola u liječenju križobolje i OA zaključeno da je taj široko upotrebljavani analgetik u križobolji neučinkovit, dok za osobe s OA kuka i/ili koljena nudi minimalnu i kratkoročnu korist.⁷ Najnoviji sistematski pregled i mrežna metaanaliza usporedbe učinkovitosti farmakoloških intervencija u OA koljena pokazali su da je paracetamol najmanje djelotvoran lijek za smanjenje boli (veličina učinka, engl. *effect size* 0,18; 95%-tni interval vjerodostojnosti, engl. *credible interval* – CrI 0,04 do 0,33).⁸ Preferencijalna inhibicija COX-2 djelovanjem paracetamola može objasniti klinička opažanja da lijek uzrokuje manju gastrointestinalnu toksičnost nego tradicionalni NSAR kad se daje u preporučenim dozama nekoliko dana te da ne inhibira funkciju trombocita u oralnoj primjeni do 1,95 grama. Izražena inhibicija paracetamola s pomoću COX-2 očekuje se u endotelu, što ipak upućuje na mogućnost povišenoga kardiovaskularnog rizika povezanog uz dugotrajnu uporabu lijeka.⁹ Iako glede nuspojava paracetamol ima bolji sigurnosni profil u usporedbi s tradicionalnim NSAR, kombinirana primjena paracetamola i NSAR-a znatno povisuje rizik od nuspojava u vezi s gornjim GI sustavom.¹⁰ Brzu eliminaciju paracetamola i posljedično kratki vijek inhibicije COX-2 treba uzeti u obzir pri predoziranju. Budući da hepatotoksičnost uzrokovana paracetamolom može biti klinički značajna čak i u dozama preporučenima za liječenje koštano-zglobne boli, novije preporuke govore da maksimalna dnevna doza lijeka ne bi trebala biti viša od 3 grama.^{11,12,13}

Nesteroidni antireumatici

Nesteroidni antireumatici (NSAR) grupa su lijekova koji su međusobno kemijski slični u tome što su relativno liposolubilne, slabe kiseline, dobro se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta, slabo se vežu na plazmatске bjelančevine, a jetreni im je klirens nizak. Njihov je najvažniji učinak inhibicija biosinteze prostaglandina putem djelovanja na COX-1 i COX-2-izoenzime. Tijekom upalnog procesa prostaglandini ovisni o COX-u (kr. PG) imaju ulogu u razvoju hiperalgezije. PGE2 i PGI2 povećavaju senzitivizaciju nociceptora na periferiji i aktivnost medijatora boli. Periferna upala također je povezana s pojačanom proizvodnjom COX-2 i PGE2 u središnjem živčanom sustavu čime pridonosi razvoju centralne hiperalgezije.¹⁴ Stoga NSAR djeluju na perifernoj i centralnoj razini iako potonja ima manje kliničko značenje. NSAR u nižim dozama imaju analgetski učinak, a u višima i protuupalni. Uobičajeno treba proći 1 do 4 tjedna da se ocijeni protuupalni učinak

NSAR-a, ovisno o vremenu potrebnom za postizanje stabilne serumske koncentracije.

Dvije izoforme ciklooksigenaze imaju drugačiju funkciju i njihova inhibicija rezultira drugačijim terapijskim učincima i nuspojavama, među kojima su najvažnije one gastrointestinalne i kardiovaskularne. Neselektivni, tradicionalni NSAR blokiraju obje izoforme COX-a. Radi izbjegavanja gastrointestinalnih nuspojava povezanih s inhibicijom COX-1 razvijeni su COX-2-selektivni inhibitori, zvani i koksibi, koji u terapijskim dozama znatno više inhibiraju COX-2 nego COX-1. Iako je *in vitro* selektivnost COX-2 kemijsko obilježje NSAR-a, ona mjerena u krvi bolesnika ovisi i o primijenjenoj dozi, dok terapijski učinak i nuspojave NSAR-a između ostalog ovise o apsorpciji, distribuciji i izlučivanju.¹⁵ NSAR s kiselim funkcionalnom grupom (npr. diklofenak, ibuprofen, ketoprofen) i s visokim stupnjem vezanja proteina pokazali su pojačano nakupljanje i zadržavanje na mjestu upale, dok su oni koji ne sadržavaju kiselinu grupu (npr. paracetamol, celekoksib, rofekoksib) ravnomjernije raspoređeni u tijelu.¹⁶ Također, brzina apsorpcije varira među različitim NSAR, što može utjecati na izbor lijeka za pojedine indikacije. Prema dužini djelovanja, NSAR se, općenito, mogu kategorizirati u dvije skupine: one s kratkim poluvremenom života (< 6 sati; ibuprofen, diklofenak, ketoprofen i indometacin) i one s dugim poluvremenom života (> 6 sati; naproksen, celekoksib, meloksikam, piroksikam). Naravno, moramo imati na umu činjenicu da na dužinu djelovanja lijeka utječe i njegova formulacija. Osim toga važno je znati da se povišenjem doze iznad maksimalne ne postiže dodatni učinak (tzv. efekt stropa, engl. *ceiling effect*), dok se znatno povisuje rizik od nuspojava. U jednoj studiji usporedbe analgezije primjenom 400 mg, 600 mg i 800 mg ibuprofena nije bilo značajne razlike u smanjenju boli iako su više doze pokazale dodatno smanjenje upalnog procesa.¹⁷ Primjena neselektivnih NSAR-a i koksiba ograničena je njihovom toksičnošću. NSAR su povezani sa širokim rasponom nuspojava, uključujući renalnu toksičnost, pogoršanje hipertenzije, zadržavanje tekućine, gastrointestinalne komplikacije i kardiovaskularne događaje.¹⁸ Rizik od kardiovaskularnih i gastrointestinalnih nuspojava načelno je sukladan stupnju i trajanju inhibicije COX-1 i COX-2, ali ovisi i o brojnim drugim čimbenicima. Najrelevantniji čimbenici rizika od nuspojava u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta jesu: anamneza pret hodnoga želučanog vrijeda, starija dob i istodobna uporaba niske doze aspirina. Tijekom proteklog desetljeća hospitalizacije zbog komplikacija izazvanih nuspojavama u vezi s gornjim gastrointestinalnim traktom smanjene su, dok je broj komplikacija donjega u porastu.¹⁹ Rezultati metaanalize temeljene na 28 opservacijskih studija pokazali su da je rizik od komplikacija u

području gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava malen (RR = 2) za celekoksib i ibuprofen, srednji (RR = 2 – 4) za diklofenak, meloksikam i ketoprofen, visok (RR = 4 – 5) za tenoksikam, naproksen, indometacin te najviši (RR = 5,5) za piroksikam.²⁰ Povišenje rizika od kardiovaskularnih događaja dijelom je posljedica neravnoteže inhibicije COX-2, koja sudjeluje u proizvodnji vazodilatatornog prostaciklina, inhibicije COX-1, važne za nastanak tromboksana koji ima znatnu ulogu u vazokonstrukciji i agregaciji trombocita. Zabrinutost zbog povišenja incidencije kardiovaskularnih neželjenih događaja rezultirala je povlačenjem dvaju COX-2-selektivnih inhibitora s tržišta (rofekoksib i valdekoksib). Među bolesnicima s hipertenzijom i koronarnom bolesti srca prijavljena kronična uporaba NSAR-a povezana je s povišenim rizikom od kardiovaskularnih neželjenih događaja tijekom dugotrajnog praćenja.²¹ Rizik od infarkta miokarda viši je kod primjene NSAR-a s produljenim oslobađanjem, čak nakon redukcije doze.²² U mrežnoj metaanalizi 31 studije sa 116.429 bolesnika i više od 115.000 bolesnikogodina praćenja u usporedbi s placebom rofekoksib je bio povezan s najvišim rizikom od infarkta miokarda (omjer stopa rizika, engl. kr. RR = 2,12; 95%-tni CI 1,26 do 3,56), a slijedi lumirakoksib (RR = 2,00; 95%-tni CI 0,71 do 6,21) i oba su povučena iz uporabe. Ibuprofen je bio povezan s najvišim rizikom od moždanog udara (RR = 3,36; 95%-tni CI 1,00 do 11,6), a slijedi diklofenak (RR = 2,86; 95%-tni CI 1,09 do 8,36), dok su etorikoksib (RR = 4,07; 95%-tni CI 1,23 do 15,7) i diklofenak (RR = 3,98; 95%-tni CI 1,48 do 12,7) bili povezani s najvišim rizikom od kardiovaskularne smrti. Autori su zaključili da malo dokaza sugerira da je bilo koji od ispitivanih lijekova siguran u kardiovaskularnom smislu, ali se najmanje štetnim čini naproksen.²³

Najnovija mrežna metaanaliza pokazala je da je diklofenak pri maksimalnoj dnevnoj dozi od 150 mg/dan najučinkovitiji NSAR u liječenju boli i nesposobnosti bolesnika s OA te je bolji od maksimalne doze ostalih često rabljenih NSAR-a, uključujući ibuprofen, naproksen ili celekoksib.²⁴ Druga mrežna metaanaliza otkrila je da ne postoje jasne razlike u učinkovitosti među neselektivnim NSAR kod standardnih doza u liječenju boli u koljenu, leđima ili kuku, da ne postoje značajne razlike između COX-2-selektivnih i neselektivnih NSAR-a, kao i da COX-2-selektivni inhibitori imaju ekvivalentnu djelotvornost u smanjenju razine boli s neselektivnim NSAR u bolesnika s RA, AS-om i OA.²⁵

Kad govorimo o smanjenju boli primjenom NSAR-a u bolesnika s RA i OA, podaci iz 50 randomiziranih kontroliranih studija (22.854 bolesnika) pokazali su korelaciju između ranog analgetskog odgovora mjerenog vizualnom analognom skalom (VAS) nakon 2 tjedna liječenja pojedinim NSAR s rezultatom nakon

12 tjedana (0,79) te između 6 i 12 tjedana (0,96). Promjena u odnosu prema početnoj vrijednosti nakon 6 tjedana bila je vrlo prediktivna i približna onoj nakon 12 tjedana (koeficijent regresije 0,9; 95%-tni CI 0,9 – 1,0). Dakle, u bolesnika s OA i RA rani analgetski odgovor na NSAR mjeren na VAS-u boli nakon 2 tjedna liječenja bio je dobar prediktor odgovora poslije 12 tjedana, dok bi neuspjeh u kupiranju boli nakon 2 tjedna liječenja stoga trebao potaknuti preispitivanje doze ili izbora analgetika.²⁶

Relativno malo dokaza potkrjepljuje uporabu NSAR-a u akutnom gihtu. Novije smjernice preporučuju uporabu kolhicina, neselektivnih NSAR-a, koksiba i glukokortikoida u liječenju akutnih napadaja gihta i sugeriraju da pojedini lijek treba biti izabran na osnovi prisutnih komorbiditeta.²⁷ U Cochraneovu sistematskom pregledu umjerena kvaliteta dokaza sugerira da su selektivni COX-2-inhibitori i neselektivni NSAR vjerojatno jednako korisni u akutnoj ataci uričnog artritisa iako su COX-2-inhibitori povezani sa značajno manje ukupnih i gastrointestinalnih nuspojava. U istom pregledu nađeni su dokazi umjerene kvalitete da su sistemski glukokortikoidi i NSAR jednako korisni u smislu smanjenja boli.²⁸

NSAR su temelj medikamentne terapije SpA, jer djeluju analgetski, ali i protuupalno. U preporukama ASAS-a / EULAR-a za liječenje AS-a navedeni su kao prva linija liječenja, a ako kontrola boli nije dostatna ili su NSAR kontraindicirani, mogu se primijeniti čisti analgetici, kao što su paracetamol i opioidni analgetici.²⁹ Na temelju iskustva u kliničkoj praksi članovi ASAS-a suglasni su da se u liječenju bolesnika s aksijalnim SpA (ax-SpA) rabe relativno visoke doze NSAR-a (150 mg diklofenaka ili ekvivalentna doza drugog NSAR-a. U Cochraneovu sistematskom pregledu, u usporedbi s placebo, tradicionalni i COX-2-selektivni NSAR dosljedno su učinkovitiji, između ostalog u smanjenju boli, i to nakon 6 tjedana, a jednako sigurni nakon 12 tjedana primjene u populaciji bolesnika s ax-SpA. Nisu nađene ni značajne razlike u korisnosti ili štetnosti između dviju skupina NSAR-a, kao ni u prekidu zbog neželjenih pojava.³⁰ Katkad se ističe moguća bolja učinkovitost indometacina u odnosu prema drugim NSAR u SpA iako za to nema čvrstih dokaza.³¹ U mrežnoj metaanalizi procjene učinkovitosti i sigurnosti 20 različitih NSAR-a u AS-u, u kratkoročnom praćenju, zaključeno je da nema dokaza koji bi podupirali razlike u učinkovitosti među pojedinim NSAR u liječenju boli ili jutarnje zakočenosti s iznimkom etorikoksiba, koji je pokazao prednost prema celekoksibu, ketoprofenu i tenoksikamu u smanjenju boli, trajanja jutarnje zakočenosti ili vjerojatnosti nuspojava.³²

U mrežnome Cochraneovu sistematskom pregledu rezultati 6 od 13 uključenih randomiziranih kontroliranih studija pokazali su da su NSAR učinkovitiji od

placeba glede smanjenja intenziteta boli i nesposobnosti u kroničnoj križobolji, a nije nađena razlika između različitih vrsta NSAR-a.³³ Sistematski pregled primjene NSAR-a u neuropatskoj boli nije pokazao značajnu učinkovitost, što bi trebalo uzeti u obzir prilikom propisivanja lijekova kad u bolesnika prevladava ta vrsta boli.³⁴

Uz poznatu učinkovitost pokazanu u najčešćim reumatskim bolestima i bolnim sindromima potrebne su strategije kojima će se na najmanju moguću mjeru sveći rizici povezani s primjenom NSAR-a, ponajprije oni kardiovaskularni i gastrointestinalni. U tijeku su nova istraživanja kako bi potvrdila isplativost uporabe biokemijskih biljega COX-izoenzimske inhibicije *ex vivo* i *in vivo* te genetskih biomarkera za identifikaciju pojedinaca s ubrzanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih i gastrointestinalnih nuspojava tijekom primjene NSAR-a.³⁵ U praksi njihov izbor treba prilagoditi kliničkim i demografskim obilježjima bolesnika te ga primijeniti u najnižoj mogućoj djelotvornoj dozi i u najkraćem mogućem vremenu.

Opioidi

U bolesnika u kojih je bol umjerenog do jakog intenziteta te se ne može prikladno ublažiti paracetamolom i nesteroidnim antireumaticima, ili za njih postoje kontraindikacije, u obzir dolazi primjena drugih analgetika, ponajprije opioida. Opioidne analgetike možemo podijeliti na slabe (npr. tramadol) i jake. Iako se potonji u praksi uglavnom primjenjuju za liječenje boli povezane s malignom bolešću, u porastu je njihova primjena u kroničnoj nemalignoj boli.³⁶ Izbor opioida trebao bi se, uz intenzitet boli, temeljiti na vrsti boli, komorbiditetu i kontraindikacijama, kao i profilu rizika te provođenju dodatnih farmakoloških i nefarmakoloških mjera.

Tramadol je slab opioid, ujedno i najčešće propisivani analgetik s centralnim djelovanjem u mišićno-koštanim bolestima koji je indiciran za liječenje srednje jake boli. Učinak ostvaruje dvostrukim mehanizmom: vezanjem na opioidne receptore (30%) i inhibicijom pohrane serotonina (70%) pa se njegov učinak na nociceptivni sustav očituje na spinalnoj i supraspinalnoj razini. Budući da mu je vezanje za receptore izrazito slabo, manje su mu izražene i nuspojave, poglavito konstipacija, respiratorna depresija i sedacija, kao i rizici od razvoja tolerancije, ovisnosti ili zlorabe u odnosu prema klasičnim opioidima. Također, tramadol, uz paracetamol, ubrajamo u najprihvatljivije opcije farmakoterapije boli za pacijente sa zatajenjem bubrežne funkcije 1. – 3. stupnja.³⁷ Analgetski učinak jakih opioida posljedica je složene serije neuronalnih interakcija, a dominantno djeluju na μ -opioidne receptore koji se nalaze ponajprije u središnjem živčanom sustavu (moždano deblo i medijalni talamus). Glavni

analgetski učinak nije samo podizanje razine podražaja za bol već i smanjenje subjektivnog doživljaja boli.

U Cochraneovu sistematskom pregledu bolesnika s kroničnom križoboljom nemalignog uzroka tramadol se pokazao boljim od placeba u smanjenju boli (standardizirana srednja razlika, engl. *standardised mean difference* – SMD -0,55; 95%-tni CI -0,66 do -0,44) i poboljšanju funkcije (SMD -0,18; 95%-tni CI -0,29 do -0,07), transdermalni buprenorfin je smanjio bol (SMD -2,47; 95%-tni CI -2,69 do -2,25), ali nije poboljšao funkciju (SMD -0,14; 95%-tni CI -0,53 do 0,25), dok su ostali jaki opioidni analgetici (morfin, hidromorfin, oksikodon, oksimorfin, tapentadol) bili bolji od placeba u smanjenju boli (SMD -0,43; 95%-tni CI -0,52 do -0,33) i poboljšanju funkcije (SMD -0,26; 95%-tni CI -0,37 do -0,15). Autori ovog pregleda zaključili su da postoje dokazi o kratkoročnoj učinkovitosti (umjereni za bol i malen za funkciju) opioida u liječenju kronične nemaligne križobolje u usporedbi s placebom iako dugoročna učinkovitost i sigurnost ostaju nepoznate.³⁸ U bolesnika s RA posljednjih se godina također povećala uporaba opioida pa prema nekim podacima više od trećine bolesnika s tom bolešću uzima opioide u nekom obliku, uključujući slabe i jake, a u više od desetine ta je uporaba kronična.³⁶ Zanimljiv je recentni nalaz dvaju recenzenata koji su neovisno napravili probir izvješća randomiziranih kontroliranih studija, objavljenih na engleskom jeziku između 1982. i 2015. godine o procjeni oralnih NSAR-a i opioida u liječenju OA koljena. Bilo je uključeno 27 terapijskih skupina, i to 13 za NSAR (9 za celekoksib, 4 za neselektivne NSAR – diklofenak, naproksen, piroksikam), 11 za manje potentne opioide (tramadol) i 3 za jake opioide (hidromorfin, oksikodon) iz ukupno 17 studija. U studijama u kojima su rabljeni NSAR bila je niža razina boli na početku te manja stopa prekida terapije zbog toksičnosti. U metaregresiji nije nađena razlika u učinkovitosti pojedinačnih terapijskih skupina, ali je utvrđeno da su kohorte s većim udjelom muških ispitanika i većim prosječnim stupnjem boli na početku imali znatnije smanjenje boli. Nije nađena ni značajna razlika među trima analgetskim skupinama glede smanjenja komponente boli u upitniku WOMAC.³⁹ S obzirom na opasnost od tolerancije i ovisnosti te da je zlorababa lijeka sve veći problem koji ide uza sve širu primjenu opioida, odgovarajući probir bolesnika, edukacija i sprječavanje javljanja nuspojava napose u početku liječenja mogu povećati učinkovitost, a smanjiti pojavu neželjenih učinaka. Istraživanja pokazuju da je dugotrajna primjena tri puta češća u bolesnika koji uzimaju opioide nego u onih koji dobivaju NSAR za liječenje boli. Ovi su podaci važni s obzirom na dokaze da kronična primjena opioida može dovesti do ovisnosti i hiperalgezije te su to ujedno i mogući razlozi za dugotrajnu upotrebu u toj skupini bolesnika. Iako se obje skupine

lijekova preporučuju ponajprije za akutnu bol i imaju teške dugoročne rizike, opiodi se češće rabe na duže vrijeme. Propisivanje dugotrajne opioidne terapije za kroničnu nekarinomsku bol, u usporedbi s antikonvulzivima ili cikličkim antidepresivima, povezano je sa znatno povećanim rizikom od smrtnosti svih uzroka osim predoziranja, što također treba uzeti u obzir prilikom razmatranja štetnosti i koristi od liječenja.⁴⁰ Načelno se liječenje opioidnim analgeticima započinje s nižim dozama lijeka, a praćenje treba sadržavati dokumentaciju o intenzitetu boli, svakodnevnom funkcioniranju, napretku u postizanju individualnih terapijskih ciljeva, nuspojavama te pridržavanju propisane terapije. U bolesnika s kroničnim bolima na dugoročnoj terapiji opioidima, a koji su identificirani kao oni s visokim rizikom od zlorabe droga, mogu se prakticirati povremeni posjeti s razgovorom i testiranjem na droge, kao potvrda pridržavanja terapijskog plana. Liječnici, dakle, trebaju periodički preispitati bolesnike i opravdanost opioidne terapije, a ekvivalent doze morfina koja prelazi 120 mg na dan treba uzeti kao znak upozorenja te bi u tom slučaju trebalo napraviti interdisciplinarnu reevaluaciju dijagnoze i liječenja opioidima, kao i njihove opravdanosti u tim okolnostima. Fiksnom kombinacijom jakog opioida s njegovim antagonistom, npr. oksikodonom i naloksonom, smanjuje se rizik od nuspojava, ponajprije onih gastrointestinalnih. Tako su bolesnici koji su u kroničnoj terapiji primali opioide, a kojima je bio propisan i nalokson, u prvih 6 mjeseci nakon primitka recepta imali 47% manje posjeta hitnom prijmu na mjesečnoj osnovi povezanih s uzimanjem opioida (IRR = 0,53; 95%-tni CI 0,34 do 0,83; $p = 0,005$) i 63% manji broj posjeta nakon 1 godine (IRR = 0,37; 95%-tni CI 0,22 do 0,64; $p < 0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili nalokson.⁴¹ I slabi, a napose jaki opioidni analgetici ne bi se smjeli primjenjivati uz konzumiranje alkohola ili s nekim lijekovima, kao što su antidepresivi te antihiptamini i hipnotici.

Tapentadol je novi opioidni analgetik s centralnim djelovanjem koje se temelji na dva komplementarna mehanizma: opioidnog agonizma μ -receptora i inhibicije noradrenalina. U usporedbi s drugim jakim opioidima tapentadol je slabi opioidni agonist, jer pokazuje manji afinitet vezanja na opioidne receptore, dok sinergistički analgetski učinak inhibicije ponovne pohrane noradrenalina pridonosi učinku poštude opioida. Ta svojstva mogu smanjiti učestalost i težinu potencijalnih štetnih učinaka povezanih s μ -opioidnim agonizmom, kao što su opstipacija, mučnina i povraćanje, dok je njegov analgetski učinak neovisan o metaboličkoj aktivaciji. Sukladno tomu tapentadol je povezan s niskom interindividualnom varijabilnošću u učinkovitosti i interakcijama s drugim lijekovima. Lijek ima svoje mjesto u kliničkoj praksi kao opcija za ublažava-

nje boli na trećem stupnju ljestvice Svjetske zdravstvene organizacije (engl. kr. WHO), uz druge jake opioide.⁴² U kroničnoj mišićno-koštanoj boli dokazano je učinkovitiji u smanjenju intenziteta boli u usporedbi s placebom i oksikodonom, uz povoljniji sigurnosni profil i bolju podnošljivost od oksikodona, a korisnim se pokazao u bolesnika s neuropatskom sastavnicom boli, kao na primjer u bolesnika s teškom kroničnom križoboljom.⁴³

Tanezumab

Lijekovi koji inhibiraju funkciju ključnih medijatora boli potencijalno su dobra alternativa postojećim analgeticima, što je ponajprije proučavano u boli kod OA. Faktor rasta živaca (engl. *nerve growth factor* – NGF) i drugi neurotrofini važni su za preživljenje i održavanje simpatičkih i osjetnih neurona, odnosno imaju ulogu u patofiziologiji boli i prijenosu bolnih signala. Dokazano je da je NGF ključan za nastanak boli i za hiperalgeziju u više akutnih i kroničnih bolnih stanja pa je tako njegova ekspresija visoka u ozlijeđenom i upaljenom tkivu, dok aktivacija NGF-receptora tirozin kinaze na nociceptivnim neuronima izaziva i pojačava signaliziranje boli višestrukim mehanizmima. Tanezumab, humaniziran imunoglobulin G tipa 2, monoklonsko protutijelo s visokom selektivnosti i specifičnosti za NGF, sprječava vezanje NGF-a na njegov receptor.⁴⁴ U dvije randomizirane kontrolirane studije tanezumab je značajno smanjio bol u bolesnika s OA koljena ili kuka i kroničnom križoboljom. Primjena tanezumaba u obje doze rezultirala je smanjenjem boli u usporedbi s placebom. Tako je u dozi od 5 mg prosječna razlika (*least square mean difference*) bila -1,21 (95%-tni CI -1,72, -0,70) i -1,13 (95%-tni CI -1,65, -0,62), za tanezumab u dozi od 10 mg -0,91 [(-1,42, -0,40); 95%-tni CI -0,80 (-1,32, -0,29)], uz poboljšanje funkcije i globalnih skorova. Tanezumab u dozi od 5 mg doveo je do većeg smanjenja boli [-0,76 (-1,28, -0,25); -0,69 (-1,21, -0,17)] i povoljnije funkcionalne i globalne mjere ishoda u usporedbi s naproksenom, ali ne i u dozi od 10 mg.⁴⁵ Primjena tanezumaba bila je povezana s višom incidencijom perifernih osjetnih nuspojava (parestezija, hiperestezija, hipoestezija, osjećaja pečenja), boli u udovima, perifernog edema i artralgijska.

Koanalgetici

Antidepresivi

Triciklički antidepresivi duže se vrijeme primjenjuju u liječenju boli kod dijabetičke polineuropatije i postherpetične neuralgije. Inhibitori ponovnog uzimanja serotonina i norepinefrina, poput amitriptilina, a još više selektivni inhibitori preuzimanja norepinefrina poput desipramina, pokazali su učinkovitost u oba spomenuta tipa neuropatske boli. Tako se amitriptilin pokazao učinkovitim u liječenju centralne boli i bolne

posttraumatske neuropatije, doduše, uz relativno slabe znanstvene dokaze.⁴⁶ Uobičajeno, analgetske su doze niže od antidepresivnih (npr. 75 – 100 mg na dan amitriptilina u početku tijekom dva tjedna do postizanja smanjenja boli uz postupno titriranje doze tijekom 4 – 6 tjedana). Najčešće nuspojave jesu palpitacije, omaglica, poremećaj vida, ortostatska hipotenzija, sedacija i dizurija. Epidemiološke studije pokazale su povećanu incidenciju iznenadne kardijalne smrti kod primjene tricikličkih antidepresiva u dozama iznad 100 mg/dan te ih stoga u starijih osoba treba davati oprezno. Inhibitori ponovnog unosa serotonina sigurniji su za primjenu od tricikličkih antidepresiva i bolji izbor za bolesnike sa srčanom bolešću iako su dokazi glede analgetskog učinka za njih relativno skromni.⁴⁷

Duloksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) u središnjem živčanom sustavu, a pokazao je učinkovitost u OA, u trećoj fazi kliničkih ispitivanja, uz relativno povoljan sigurnosni profil. Trenutačno je u SAD-u indiciran za liječenje bolnih sindroma, uključujući dijabetičku perifernu neuropatiju, fibromialgiju, kroničnu mišićno-koštanu bol zbog OA te u kroničnoj križobolji. To odobrenje temeljeno je na rezultatima dvaju randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja duloksetina kontroliranih placebom u dozi od 60 do 120 mg/dan u odnosu prema placebo u trajanju od 13 tjedana. Rezultati su pokazali da je 42 do 67% bolesnika koji su uzimali duloksetin imalo klinički značajne ishode, kao što je ≥ 30 ili $\geq 50\%$ -tno smanjenje boli, poboljšanje u fizičkom funkcioniranju i subjektivno poboljšanje, u usporedbi s 26 do 50% ispitanika u placeboj skupini.⁴⁸ Značajno više bolesnika koji su dobivali duloksetin u odnosu prema placebo postiglo je OMERACT – OARSI (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International*) odgovor te poboljšanje boli i funkcije koja prelazi razinu prihvaćenu kao minimalno klinički značajno poboljšanje (engl. *minimal clinically important improvement* – MCID), uz doseg i bolesniku prihvatljivog stanja (engl. *patient acceptable symptom state* – PASS).⁴⁸

Antikonvulzivi

Gabapentin i pregabalin najčešći su antikonvulzivi za liječenje neuropatske boli koja može biti važna sastavnica kronične mišićno-koštane boli. Pregabalin je antiepileptik koji je indiciran za dijabetičku neuropatiju ili postherpetičnu neuralgiju, iako se sve više rabi za kroničnu križobolju. Nuspojave koje se mogu pojaviti prilikom uporabe ovog lijeka jesu vrtoglavice, pospanost, problemi s vidom, dobivanje na tjelesnoj težini, slabost, pospanost, narušena koncentracija, znojenje i suhoća usta. Za razliku od pregabalina gabapentin je prihvaćen kao lijek s relativno dobrom podnošljivošću,

čak i u visokim dozama (do 2400 mg). Raspon doza za pregabalin jest 150 – 600 mg na dan raspoređeno u 2 dnevne doze, a za gabapentin 1200 – 3600 mg, tri puta na dan.⁴⁹

Simptomatski sporodjelujući lijekovi za osteoartritis

Glukozamin sulfat i hondroitin sulfat prirodni su spojevi, glikozaminoglikani, a kao farmakološki pripravci poznati su također kao simptomatski sporodjelujući lijekovi za osteoartritis (engl. *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis* – SySADOAs). Rezultati iz randomiziranih kontroliranih kliničkih studija, provedenih s vjerodostojnim farmakološkim pripravcima i u primjerenoj dozi, upućuju na njihov maleni do eventualno umjereni pozitivan simptomatski učinak, ponajprije u smislu smanjenja boli.⁵⁰ Heterogenost rezultata ipak dovodi u dvojbu njihovu učinkovitost, što može biti posljedica primjene različitih preparata, različite kemijske strukture i čistoće, različite dnevne doze lijeka, dužine praćenja te ocjene ishoda. Potrebne su daljnje studije da bi se ocijenio učinak ove grupe lijekova.

Zaključno, postoje brojne mogućnosti sistemske primjene lijekova koji djeluju analgetski u različitim reumatskim bolestima. Iako u praksi odabir lijeka najčešće ovisi o jačini boli, prisutnosti ili odsutnosti upale, komorbiditetima i učinkovitosti prethodno primijenjene terapije, vjerujemo da će prihvaćanje novih saznanja o patofiziološkim mehanizmima boli pomoći kliničarima u odabiru najučinkovitije terapije za svakoga pojedinog bolesnika, a buduća će istraživanja vjerojatno dovesti do novih saznanja u takvom pristupu.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:6–19. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.024.
2. Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician.* 2005;8:277–90.
3. Grazio S. Pathways of pain and possibility of personalized therapy in osteoarthritis. *Fiz Rehabil Med.* 2012;24(Suppl 1):20–2.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline 177. Osteoarthritis: care and management in adults. 2014. Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg59>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline 88. Low back pain: early management of persistent non-specific low back pain. 2009. Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg88>.
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J 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;64:465–74.
7. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO i sur. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.
8. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162:46–54. doi: 10.7326/M14-1231.
9. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis.* 2012;71:20–5. doi: 10.1136/ard.2011.200087.
10. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:872–82.
11. Kuehn BM. FDA focuses on drugs and liver damage: labeling and other changes for acetaminophen. *JAMA.* 2009;302:369–71.
12. U.S. Food and Drug Administration News Release. Dostupno na: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm239894.htm.
13. New Initiatives to Help Encourage Appropriate Use of Acetaminophen. McNeil-PPC, Inc. Dostupno na: <http://www.tylenol.com/news/newdosing>.
14. Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, Fitzgerald GA. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S423–8.
15. Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W i sur. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1109–20.
16. Brune K, Renner B, Hinz B. Using pharmacokinetic principles to optimize pain therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:589–98.
17. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40:1–7.
18. Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S1. doi: 10.1186/ar4173.
19. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S3. doi: 10.1186/ar4175.
20. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F i sur. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35:1127–46.
21. Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2011;124:614–20.
22. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098.

23. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
24. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P i sur. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10033):2093–105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
25. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66.
26. Karabis A, Nikolakopoulos S, Pandhi S, Papdimitropoulou K, Nixon R, Chaves RL i sur. High correlation of VAS pain scores after 2 and 6 weeks of treatment with VAS pain scores at 12 weeks in randomised controlled trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: meta-analysis and implications. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:73. doi: 10.1186/s13075-016-0972-7.
27. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh M, Bae S, Neogi T i sur. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1447–61.
28. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewe RB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
29. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E i sur. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896–904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.
30. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewe RB, Buchbinder R, Falzon L i sur. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016;43:607–17. doi: 10.3899/jrheum.150721.
31. Morović-Vergles J, Grazio S. Racionalno farmakološko liječenje boli u seronegativnim spondiloartritisima. *Reumatizam*. 2007; 54:77–80.
32. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1152–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
33. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
34. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010902. doi: 10.1002/14651858.CD010902.pub2.
35. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–18. doi: 10.2147/JPR.S75160.
36. Zamora-Legoff JA, Achenbach SJ, Crowson CS, Krause ML, Davis JM 3rd, Matteson EL. Opioid use in patients with rheumatoid arthritis 2005–2014: a population-based comparative study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1137–44. doi: 10.1007/s10067-016-3239-4.
37. Mattia C, Coluzzi F. Tramadol. Focus on musculoskeletal and neuropathic pain. *Minerva Anestesiol*. 2005;71:565–84.
38. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39:556–63. doi: 10.1097/BRS.0000000000000249.
39. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:962–72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
40. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA*. 2016;315:2415–23. doi: 10.1001/jama.2016.7789.
41. Coffin PO, Behar E, Rowe C, Santos GM, Coffa D, Bald M i sur. Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. *Ann Intern Med*. 2016;165:245–52. doi: 10.7326/M15-2771.
42. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern DU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther*. 2015;37:94–113. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.005.
43. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD009923. doi: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.
44. Abdiche YN, Malashock DS, Pons J. Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors. *Protein Sci*. 2008;17:1326–35.
45. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, Smith MD, Keller DS, Annis KM i sur. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol*. 2014;41:2249–59. doi: 10.3899/jrheum.131294.
46. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.
47. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:234–41.
48. Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, Hanna S, Risser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:352–8. doi: 10.3899/jrheum.110307.
49. Loveless MS, Fry AL. Pharmacologic therapy in musculoskeletal conditions. *Med Clin North Am*. 2016;100:869–90.
50. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulphate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78(3):184–7.

NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI U REUMATSKIM BOLESTIMA

NON-PHARMACOLOGICAL PAIN MANAGEMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Ana Poljičanin, Tonko Vlák

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Klinički bolnički centar Split,
Šoltanska 1, 21000 Split, Hrvatska; Katedra za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Medicinski fakultet Split,
Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2, 21000 Split, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Tonko Vlák, dr. med.

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1, 21000 Split

tel.: ++38521557563

e-mail: tonkovlak@gmail.com

Primljeno: 10. rujna 2016.

Prihvaćeno: 18. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatske bolesti – komplikacije, liječenje; Kronična bol – etiologija, liječenje, patofiziologija; Liječenje boli – metode; Edukacija bolesnika; Terapijske vježbe; Elektroterapija – metode; Manualna terapija; Balneoterapija; Ortoze

SAŽETAK. Reumatske bolesti jedan su od vodećih uzroka kroničnih bolnih stanja, koja, ako se ne prepoznaju i pravodobno ne liječe, uzrokuju nesposobnost te posljedično smanjuju kvalitetu života pojedinca. Kronična bol kod reumatskih bolesnika ima multifaktorsku podlogu. Zbog toga je često praćena poremećajem spavanja i raspoloženja, umorom te smanjenjem funkcionalnog kapaciteta i zglobova i kralježnice. Novija istraživanja upućuju na činjenicu da reumatska bol nije samo nociceptivna, već kod velikog broja bolesnika može imati karakteristike i neuropatske i centralne boli. Upravo zbog navedenoga dosadašnji je pristup liječenju reumatske boli često davao vrlo skromne rezultate. Zato se reumatska bol više ne smije liječiti samo kao simptom, već kao zasebna bolest. Učinkovito liječenje reumatske boli zahtijeva multidisciplinarni, biopsihosocijalni pristup, uzimajući u obzir uzrok i karakter boli, obilježja bolesti, stil života te psihološku sposobnost pojedinca za nošenje s bolnim stanjima. Pažljiv odabir različitih modaliteta nefarmakološkog liječenja trebao bi zato biti prvi korak u liječenju reumatske boli, uz primjenu dostupnih nam farmakoloških intervencija. Malen broj sustavnih pregleda, koji su obuhvatili samo manji broj uzroka i načina liječenja reumatske boli, uz upitnu kvalitetu dokaza, upućuje na potrebu izrade novih visokokvalitetnih randomiziranih kontroliranih studija, koje bi omogućile stvaran uvid u djelotvornost brojnih nefarmakoloških postupaka u liječenju reumatske boli.

KEYWORDS: Rheumatic diseases – complication, therapy; Chronic pain – etiology, pathophysiology, therapy; Pain management – methods; Patient education as topic; Exercise therapy; Electric stimulation therapy – methods; Musculoskeletal manipulation; Balneology; Orthotic devices

ABSTRACT. Rheumatic diseases are a leading cause of chronic painful conditions, which, if not recognized and treated in a timely manner, cause inability and consequently reduce the quality of life of individuals. Chronic pain in rheumatic patients has a multifactorial background. Therefore, it is often accompanied by sleep and mood disturbances, fatigue, and reduced functional capacity of joints and the spine. Recent studies suggest that rheumatic pain is not exclusively nociceptive, and that in a large number of patients it may have the characteristics of neuropathic and central pain. Thus, the current approach to the treatment of rheumatic pain often had very modest results. For these reasons, rheumatic pain can no longer be treated only as a symptom, but should rather be viewed as a separate disease. Effective treatment of rheumatic pain requires a multidisciplinary, biopsychosocial approach taking into account the cause and nature of the pain, the disease characteristics, lifestyle, and psychological ability of an individual to deal with painful conditions. Careful selection of different modes of non-pharmacological treatment should be the first step in the treatment of rheumatic pain with the use of available pharmacological interventions. A small number of systematic reviews, which included only a small number of causes and treatments for rheumatic pain with questionable quality of evidence, indicates the need to develop new high-quality randomized controlled trials, in order to enable real insight into the effectiveness of non-pharmacological methods for the treatment of rheumatic pain.

Uvod

Zbog starenja populacije, pretilosti i sjedilačkog načina života neke od reumatskih bolesti u znatnom su porastu, čime postaju teret i pojedincu i društvu u cijelosti.^{1,2} Reumatske bolesti jedan su od vodećih uzroka kroničnih bolnih stanja, koja, ako se ne prepoznaju i pravodobno ne liječe, uzrokuju nesposobnost te posljedično smanjuju kvalitetu života pojedinca.³ Kronična bol kod reumatskih bolesnika ima multifaktorsku podlogu. Zbog toga je često praćena poremećajem spavanja i raspoloženja, umorom te smanjenjem funkcionalnog kapaciteta zglobova i kralježnice.⁴⁻⁶ Novija istraživanja upućuju na činjenicu da reumatska bol nije samo nociceptivna, već kod velikog broja bolesnika može imati karakteristike i neuropske i centralne boli.⁷⁻⁹ Upravo zbog navedenoga dosadašnji pristup liječenju reumatske boli često je imao vrlo skromne rezultate.¹⁰ Zato se reumatska bol više ne smije liječiti samo kao simptom, već kao zasebna bolest.^{4,11} Učinkovito liječenje reumatske boli zahtijeva multidisciplinarni, biopsihosocijalni pristup uzimajući u obzir uzrok i karakter boli, obilježja bolesti, stil života te psihološku sposobnost pojedinca za nošenje s bolnim stanjima.¹² Pažljiv odabir različitih modaliteta nefarmakološkog liječenja (NFL) trebao bi biti prvi korak u liječenju reumatske boli, uz primjenu dostupnih nam farmakoloških intervencija.^{4,13} Kako još ne postoji zlatni standard za liječenje reumatske boli, zbog devastirajućih posljedica na kvalitetu života bolesnika postoji stalna potreba za obnavljanjem znanja te revidiranjem postojećih stajališta i pristupa liječenju boli. U ovom članku donosimo pregled najnovijih spoznaja o NFL-u reumatske boli utemeljenih na dokazima.

Materijali i metode

Za potrebe izrade ovoga preglednog članka pretražena je *Cochrane Database of Systematic Reviews*. U razmatranje su uzeti samo članci koji su se odnosili na nefarmakološke modalitete liječenja reumatske boli kod osoba starijih od 18 godina. Pod temom Reumatologija pronašli smo ukupno 415 članaka. Nakon što smo isključili sve protokole, dvostruko ponovljene članke, članke koji se ne odnose na NFL boli i one koji su se odnosili na liječenje bolnih stanja u trudnoći te nakon ortopedskih operacija ostao je 21 Cochraneov sustavni pregled na osnovi kojih smo proveli daljnju analizu.

Dva su istraživača neovisno odabrala članke koji odgovaraju gore navedenim kriterijima te izvukli relevantne podatke.

Rezultati

Pretraživanjem sustavnih pregleda Cochraneovih baza objavljenih u posljednje dvije godine nađen je samo 21 Cochraneov sustavni pregled o metodama

NFL-a boli. Od toga je novih bilo 8, dok je obnovljenih članaka bilo 13. Cochraneovi sustavni pregledi obradivali su liječenje reumatske boli, bilo akutne bilo kronične: kod boli u vratu (4), križima (4), ramenu (3), laktu (1), koljenu (7), kuku (2), reumatoidnom artritisu (1) i fibromialgiji (2). Nefarmakološki modaliteti liječenja boli obuhvaćeni proučenim sustavnim pregledima bili su: edukacija (3), terapijske vježbe (7), elektroterapija (2), manualna terapija (3), masaža (2), akupunktura (1), ortoze (2) i balneoterapija (1). Kvaliteta dokaza u Cochraneovim sustavnim pregledima bila je uglavnom niske do umjerene razine. U nastavku donosimo pregled najnovijih spoznaja o NFL-u boli, objavljenih u posljednje dvije godine, uz naznačavanje EBM (*Evidence Based Medicine*) poruka.

Edukacija

Preuzimanje odgovornosti bolesnika za liječenje bolnog stanja u reumatskim bolestima, čvrsta odluka o promjeni dosadašnjeg načina života te postavljanje ostvarivih ciljeva temelj su adherencije, a samim tim i uspjeha liječenja reumatske boli. Stoga je edukacija bolesnika u obliku spoznaje o samom karakteru reumatske boli, biopsihosocijalnim faktorima koji utječu na doživljaj boli, važnosti vježbi i fizikalnih procedura te odgovornoj upotrebi lijekova nužna kao prvi korak u liječenju reumatske boli.¹⁴ Kao važna sastavnica NFL-a boli kod bolesnika oboljelih od osteoartritisa (OA) koljena i ankilozantnog spondilitisa edukacija je trenutno iznimno važan faktor spomenut u brojnim smjernicama sa snagom preporuke, koja varira od uvjetne do snažne.^{15,16}

U posljednje dvije godine objavljena su dva Cochraneova sustavna pregleda o edukaciji, koja su se odnosila na liječenje boli u vratu i slabinskom dijelu kralježnice, od kojih je jedan novi, a jedan obnovljeni sustavni pregled.^{10,17,18}

Kognitivno-bihevioralna terapija zasniva se na nizu psiholoških intervencija, koje su usmjerene prema promjeni razmišljanja i prihvaćanju novih strategija za pravilno nošenje s boli.¹⁴ Pretraživanjem sustavnih pregleda i kliničkih smjernica objavljenih u Cochraneovim bazama podataka nađen je samo jedan članak koji se odnosio na kognitivno-bihevioralnu terapiju subakutne i kronične boli u vratu. Na osnovi dokaza vrlo slabe do umjerene kvalitete dobivenih pregledom 10 randomiziranih istraživanja (836 sudionika) zaključeno je da je kognitivno-bihevioralni pristup u liječenju kronične boli u vratu statistički značajno bolji od pristupa bez liječenja. S druge strane, kognitivno-bihevioralni pristup statistički je značajno bolji u liječenju subakutne boli u vratu od ostalih primijenjenih nefarmakoloških metoda liječenja. Unatoč statističkoj značajnosti nijedan od ovih nalaza nije klinički značajan te su potrebne nove visokokvalitetne randomizirane studije.¹⁷

Terapijske vježbe

Iako su još 2008. godine objavljene preporuke za tjelesnu aktivnost Amerikanaca svih dobnih skupina, one nisu zaživjele u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a preporuke o najboljim oblicima terapijskih vježbi, njihovu intenzitetu, trajanju i frekvenciji i dalje nedostaju.¹⁹ Smatra se da terapijske vježbe osim blagotvornog utjecaja na smanjenje boli utječu i na povećanje gibljivosti, smanjenje anksioznosti i depresije te povećanje kvalitete života.^{20–22} Utjecaj vježbi na suhome na smanjenje boli u koljenu i kralježnici bio je tema pet Cochraneovih sustavnih pregleda. Dva obnovljena Cochraneova sustavna pregleda bavila su se učinkovitošću vježbi u vodi na smanjenje boli kod fibromialgije te OA kuka i koljena.

Vježbe u vodi mogu dovesti do smanjenja boli kod OA kuka i koljena. Budući da se radi o dokazima umjerenе kvalitete, daljnja bi istraživanja mogla promijeniti dosadašnje zaključke.²³ Neznatan utjecaj vježbi u vodi na smanjenje boli kod fibromialgije uočen je u 16 pregledanih studija koje su uključivale 881 ispitanika. Međutim, zbog niske razine dokaza te malog broja studija ne mogu se dati konkretne preporuke za kliničku praksu.²⁴

Obnovljeni Cochraneov sustavni pregled koji je uključio 54 studije s 3913 ispitanika upućuje na činjenicu da vježbanje na suhome umjereno utječe na smanjenje boli kod OA koljena. Budući da su zaključci doneseni na temelju dokaza visoke kvalitete, daljnja ih istraživanja neće promijeniti. Bitno je da među ispitanicima nije bilo znatnijeg odustajanja od provođenja terapijskih vježbi.²⁵ Zbog niske razine dokaza u šest studija uključenih u originalni Cochraneov sustavni pregled u ovom se trenutku ne mogu dati preporuke o boljoj učinkovitosti vježbi visokog intenziteta u odnosu prema vježbama niskog intenziteta.²⁶ Također, postoji vrlo niska razina dokaza o učinkovitom smanjenju patelofemoralne boli provođenjem terapijskih vježbi te je nejasno koji je oblik vježbi koristan za postizanje navedenog učinka.²⁷

Na osnovi 27 studija (2485 sudionika) u originalnom Cochraneovu sustavnom pregledu zaključeno je da je primjena vježbi za smanjenje boli u vratu sigurno NFL. Dokazano je da vježbe snage u kombinaciji s vježbama istezanja i izdržljivosti smanjuju bolnost kod kronične boli u vratu te boli u vratu praćene glavoboljom ili radikulopatijom. Treba imati na umu da su zaključci izvedeni u nedostatku dokaza visoke kvalitete.²⁸ Trening motorne kontrole obuhvaćen jednim originalnim Cochraneovim sustavnim pregledom istraživan je u samo tri studije o liječenju akutne i subakutne križobolje te se ne može sa sigurnošću govoriti o utjecaju na smanjenje boli kod križobolje u usporedbi s ostalim oblicima fizikalne terapije.²⁹

Manualna terapija

Dva obnovljena Cochraneova sustavna pregleda bavila su se učincima manualne terapije na smanjenje boli kod oštećenja rotatorne manšete i subakutnih i kroničnih boli u vratu u usporedbi s placebom ili ostalim modalitetima fizikalne terapije. Unatoč velikom broju randomiziranih kontroliranih studija koje su bile uključene u oba pregleda zbog niske kvalitete dokaza i dalje se ne može sa sigurnošću govoriti o učinkovitosti manualne terapije u liječenju boli kod gore navedenih stanja.^{30,31} Ni u trećem originalnom Cochraneovu sustavnom pregledu nije utvrđena učinkovitost tehnike mišićne energije na smanjenje boli kod križobolje, ali su dokazi bili vrlo niske kvalitete.³²

Elektroterapija

Dva obnovljena Cochraneova sustavna pregleda bavila su se primjenom različitih oblika elektroterapije u liječenju bolnog ramena.^{33,34} Kod osoba koje imaju bolnost ramena uzrokovanu poremećajem rotatorne manšete postoje dokazi niske kvalitete o učinkovitosti terapijskog ultrazvuka i lasera niskog intenziteta na smanjenje bolnosti u kratkom vremenu. Nije sigurno ni mogu li TENS ili magnetoterapija dovesti do smanjenja bolnosti primijenjeni samostalno. Ne postoje sigurni dokazi o učinkovitosti navedenih metoda u kombinaciji s ostalim aktivnim metodama.³⁴ Dokazi za upotrebu elektroterapijskih metoda kod smrznutog ramena, kao samostalnih procedura ili u kombinaciji s ostalim procedurama, bili su vrlo niske kvalitete. Stoga autori nisu mogli sa sigurnošću utvrditi učinkovitost terapijskog ultrazvuka, magnetoterapije, sonoforeze, iontoforeze, kratkovalne dijatermije i TENS-a na smanjenje boli. Ipak, postoje dokazi umjerenе kvalitete o učinkovitosti lasera niskog intenziteta na smanjenje boli, bilo da je primijenjen samostalno ili u kombinaciji s vježbama.³³ Važno je da nije bilo prijavljenih nuspojava prilikom primjene elektroterapije.^{33,34}

Akupunktura

Ova tradicionalna kineska metoda liječenja, jedan od načina liječenja reumatske boli, sve se češće rabi kao komplementarna metoda liječenja boli u zapadnim civilizacijama. Našom pretragom nađen je samo jedan obnovljeni Cochraneov sustavni pregled. Prema tom pregledu, postoje dokazi umjerenе kvalitete koji upućuju na učinkovitost akupunkture u kratkotrajnom smanjenju boli kod akutne i kronične boli u vratu, a u usporedbi s primjenom lažne akupunkture. Podaci dobiveni na osnovi pregleda 27 studija (5462 sudionika) upućuju na sigurnost primjene akupunkture kao NFL-a. Treba imati na umu da pouzdanost navedenih zaključaka umanjuju nedostaci kao što su malen broj studija, nepravilna randomizacija sudionika te manjak

informacija o broju ispitanika koji su dovršili istraživanje pa i nadalje ostaje prostor za daljnja istraživanja kako bi se standardizirala sama primjena akupunkture.³⁵

Masaža

U obnovljenom Cochraneovu pregledu (25 studija, 3096 ispitanika), koji je proučavao učinak masaže na smanjenje boli u križima, zaključeno je da je masaža u usporedbi s neaktivnim postupcima kratkoročno dala bolje rezultate u smanjenju boli, a u usporedbi s aktivnim postupcima imala i kratkoročan i dugoročan uspjeh. No zbog niske i vrlo niske razine dokaza navedeni su zaključci nepouzdana.³⁶ Proučavajući učinak frikcijske masaže na lateralni epikondilitis i tendinitis lateralnoga kolateralnog ligamenta koljena, autori obnovljenog Cochraneova preglednog članka našli su samo dvije studije, vrlo niske kvalitete dokaza s 57 ispitanika, na osnovi čega se nisu mogli izvući pouzdani zaključci.³⁷

Ortoze

Najnovije smjernice OARSI, objavljene 2014. g., preporučuju biomehaničku intervenciju u obliku ortoza i ortopedskih uložaka za nekirurško liječenje OA koljena.¹⁵ Također, smjernice Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu za liječenje OA kuka i koljena, objavljene 2015. g., uvjetno preporučuju uporabu lateralnog ili medijalnoga klinastog uložka.¹⁶ Učinkovitost primjene ortoza u liječenju reumatske boli u posljednje dvije godine obrađena je u dva Cochraneova sustavna pregleda.^{38,39} Jedan sustavni pregled, izrađen kao nadopuna takvih pregleda objavljenih 2005. i 2007. godine, odnosio se na liječenje reumatske boli, nastale kao posljedica osteoartritisa koljena.³⁸ Liječenje patelofemoralne boli s pomoću ortotskih pomagala obrađeno je u drugom originalnom Cochraneovu sustavnom pregledu.³⁹ Prema podacima sažetim u tom pregledu, na osnovi pridodanih 6 novih studija s ukupno 529 ispitanika (ukupno 13 studija s 1356 ispitanika), trenutačno ne postoje uvjerljivi dokazi za učinkovito smanjenje boli kod OA koljena primjenom ortoza i ortopedskih uložaka. Zbog toga se ne mogu dati preporuke o najboljem izboru vrste ortoza i ortopedskih uložaka te dugoročnom učinku njihove primjene.³⁸ Vrlo niska razina dokaza (u pregled je uključeno 5 studija s ukupno 368 ispitanika), upućuje na to da primjena različitih tipova ortoza kod liječenja patelofemoralne boli ne utječe na smanjenje bolnosti te je za izvođenje zaključaka utemeljenih na dokazima nužna provedba visokokvalitetnih kliničkih studija.³⁹

Balneoterapija

Balneoterapija, kao prirodni način liječenja koji iskoristava blagodat mineralne vode, dugo je bila osnov-

ni, a i danas je neizostavni dio rehabilitacije bolesnika oboljelih od različitih reumatoloških bolesti.⁴⁰ U posljednje dvije godine objavljen je samo jedan sustavni pregled o primjeni balneoterapije u liječenju reumatoidnog artritisa (RA), nastao kao nadopuna Cochraneovih sustavnih pregleda objavljenih 2003. i 2008. godine. Iako su ovim obnovljenim Cochraneovim sustavnim pregledom obuhvaćene dvije nove studije (ukupno je bilo 9 studija s uključenih 579 ispitanika), i dalje ne postoje jasni dokazi o blagotvornom djelovanju balneoterapije na smanjenje boli kod bolesnika oboljelih od RA. I dalje nismo sigurni postoji li razlika u učinkovitosti liječenja boli između različitih tipova mineralnih voda, kao i između balneoterapije i ostalih oblika fizikalne terapije.⁴¹

Zaključak

Malen broj Cochraneovih sustavnih pregleda kojima je obuhvaćen samo manji broj uzroka i načina liječenja reumatske boli, uz upitnu kvalitetu dokaza, upućuje na potrebu izrade novih visokokvalitetnih randomiziranih kontroliranih studija. Time bi se omogućio stvaran uvid u djelotvornost nefarmakoloških postupaka u liječenju reumatske boli. Naime, imajući na umu činjenicu da je reumatska bol multifaktorska te često praćena poremećajima spavanja i raspoloženja, što uvelike umanjuje kvalitetu života pojedinca i mogućnost sudjelovanja u zajednici, nameće se potreba individualnog pristupa liječenju boli koji stavlja pojedinca u središte problema. Kako farmakoterapija do sada nije dala zadovoljavajuće rezultate te ima brojne nuspojave, sve više raste potreba za osmišljavanjem postupaka koji bi učinkovito djelovali na uklanjanje svih aspekata kronične boli: umor, nesanicu, depresiju, anksioznost i smanjenje funkcije, što NFL nameće kao prvi važan korak u liječenju reumatske boli. Da bi se dobili kvalitetni podaci primjenjivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi, pri izradi randomiziranih kontroliranih studija potrebno se voditi smjernicama o istraživanju liječenja boli u reumatologiji Američkog društva za reumatologiju (*American College of Rheumatology*) iz 2010. g., uzimajući u obzir najnovije spoznaje o patofiziologiji reumatske boli.⁴²⁻⁴⁴ Dok ne budemo imali čvrste dokaze o učinkovitosti NFL-a, u kliničkoj praksi, pri izradi programa liječenja reumatske boli, kao misao vodilju, treba imati da svaki bolesnik zaslužuje i holistički i individualizirani pristup. Reumatsku bol treba liječiti kao zaseban klinički entitet, zajedno s pratećim simptomima, pri čemu je bilo koji oblik fizičke aktivnosti bolji od sjedilačkog načina života.

Kratice

NFL – nefarmakološko liječenje
EBM – Evidence Based Medicine

OA – osteoarthritis
RA – reumatoidni artritis

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK i sur. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum. 2008;58(1):15–25.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA i sur. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum. 2008;58(1):26–35.
- Elzahaf RA, Tashani OA, Unsworth BA, Johnson MI. The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: a systematic review without meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2012;28(7):1221–9.
- Fitzcharles MA, Shir Y. Management of chronic pain in the rheumatic diseases with insights for the clinician. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2011;3(4):179–90.
- Fontaine KR, Haaz S, Heo M. Projected prevalence of US adults with self-reported doctor-diagnosed arthritis, 2005 to 2050. Clin Rheumat. 2007;26(5):772–4.
- Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. Arthritis Rheum. 2006;54(1):226–9.
- Ablin JN, Buskila D. “Real-life” treatment of chronic pain: Targets and goals. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;29(1):111–9.
- Cazzola M, Atzeni F, Boccassini L, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Physiopathology of pain in rheumatology. Reumatismo 2014; 66(1):4–13.
- McDougall JJ. Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain. Arthritis Res Ther. 2006;8(6):220.
- Cherubino P, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Labianca R. The management of chronic pain in important patient subgroups. Clinical Drug Investig. 2012;32 Suppl 1:35–44.
- Kudrina I, Shir Y, Fitzcharles MA. Multidisciplinary treatment for rheumatic pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;29(1):156–63.
- Odegard S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66(9):1195–201.
- Del Rosso A, Maddali-Bongi S. Mind body therapies in rehabilitation of patients with rheumatic diseases. Complement Ther Clin Pract. 2016;22:80–6.
- Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. Curr Rheumatol Rep. 2013;15(2):306.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM i sur. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):363–88.
- Grazio S, Shnurrer-Luke-Vrbanić T, Grubišić F, Kadoić M, Laktašić Žerjavić N, Bobek D i sur. Guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis of the hip and/or knee. Fiz Med Rehab. 2015;27(3–4):330–81.
- Monticone M, Ambrosini E, Cedraschi C, Rocca B, Fiorentini R, Restelli M i sur. Cognitive-behavioral Treatment for Subacute and Chronic Neck Pain: A Cochrane Review. Spine. 2015; 40(19):1495–504.
- Poquet N, Lin CW, Heymans MW, van Tulder MW, Esmail R, Koes BW i sur. Back schools for acute and subacute non-specific low-back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD008325.
- Physical activity guidelines for Americans: be active, healthy, and happy! U.S. Department of Health and Human Services; 2008. Dostupno na: <http://www.health.gov/paguidelines/>.
- Carson JW, Carson KM, Jones KD, Bennett RM, Wright CL, Mist SD. A pilot randomized controlled trial of the Yoga of Awareness program in the management of fibromyalgia. Pain. 2010;151(2):530–9.
- Jones KD, Sherman CA, Mist SD, Carson JW, Bennett RM, Li F. A randomized controlled trial of 8-form Tai chi improves symptoms and functional mobility in fibromyalgia patients. Clinical Rheumat. 2012;31(8):1205–14.
- Wang C. Role of Tai Chi in the treatment of rheumatologic diseases. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(6):598–603.
- Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, Hagen KB, Danneskiold-Samsøe B, Dagfinrud H i sur. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD005523.
- Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ i sur. Aquatic exercise training for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD011336.
- Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. Br J Sports Med. 2015;49(24):1554–7.
- Regnaud JP, Lefevre-Colau MM, Trinquart L, Nguyen C, Boutron I, Brosseau L i sur. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;10:CD010203.
- van der Heijden RA, Lankhorst NE, van Linschoten R, Bierma-Zeinstra SM, van Middelkoop M. Exercise for treating patellofemoral pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1: CD010387.
- Gross A, Kay TM, Paquin JP, Blanchette S, Lalonde P, Christie T i sur. Exercises for mechanical neck disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2015;28:CD004250.
- Saragiotto BT, Maher CG, Yamato TP, Costa LO, Menezes Costa LC, Ostelo RW i sur. Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016;1: CD012004.
- Gross A, Langevin P, Burnie SJ, Bedard-Brochu MS, Empey B, Dugas E i sur. Manipulation and mobilisation for neck pain contrasted against an inactive control or another active treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD004249.
- Page MJ, Green S, McBain B, Surace SJ, Deitch J, Lyttle N, Mrocki MA, Buchbinder R. Manual therapy and exercise for rotator cuff disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;6: CD012224.
- Franke H, Fryer G, Ostelo RW, Kamper SJ. Muscle energy technique for non-specific low-back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2:CD009852.
- Page MJ, Green S, Kramer S, Johnston RV, McBain B, Buchbinder R. Electrotherapy modalities for adhesive capsulitis

- (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD011324.
34. Page MJ, Green S, Mrocki MA, Surace SJ, Deitch J, McBain B, Lyttle N, Buchbinder R. Electrotherapy modalities for rotator cuff disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD012225.
35. Trinh K, Graham N, Irnich D, Cameron ID, Forget M. Acupuncture for neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD004870.
36. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, Irvin E, Imamura M. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD001929.
37. Loew LM, Brosseau L, Tugwell P, Wells GA, Welch V, Shea B i sur. Deep transverse friction massage for treating lateral elbow or lateral knee tendinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD003528.
38. Duivenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD004020.
39. Smith TO, Drew BT, Meek TH, Clark AB. Knee orthoses for treating patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD010513.
40. Grazio S, Doko I. Balneotherapy/hydrotherapy in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis – a descriptive overview. *Fiz Med Rehab.* 2013;24(3–4):84–97.
41. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, De Bie R, De Vet HC. Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. An abridged version of Cochrane Systematic Review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;51(6):833–847.
42. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):590–9.
43. Clauw DJ, Witter J. Pain and rheumatology: thinking outside the joint. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):321–4.
44. Fitzcharles MA, Almahrezi A, Shir Y. Pain: understanding and challenges for the rheumatologist. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3685–92.

JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Lana Tambić Bukovac, Marija Perica

Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prim. Lana Tambić Bukovac, dr. med.

Dječja bolnica Srebrnjak

Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: lanabukovac@gmail.com

Primljeno: 9. rujna 2016.

Prihvaćeno: 16. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Juvenilni artritis – dijagnoza, farmakoterapija, genetika, imunologija, klasifikacija; Antireumatici – terapijska primjena; Kortikosteroidi – terapijska primjena; Biološki lijekovi – terapijska primjena

SAŽETAK. Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je reumatska bolest u djece i jedna od najčešćih kroničnih bolesti koja uzrokuje kratkotrajnu ili dugotrajnu invalidnost. Sam naziv definira i osnovne značajke ove bolesti, a to su upala jednog ili više zglobova nepoznate etiologije, koja se javlja prije navršene 16. godine života i traje najmanje 6 tjedana. Rijetko se javlja prije šestog mjeseca života, a najčešća je u predškolskoj dobi između prve i treće godine života. JIA nije jedinstvena bolest, nego skupina bolesti s nekim zajedničkim značajkama koje se međusobno razlikuju prema imunopatogenezi, ali i prema kliničkim manifestacijama. Prema revidiranoj ILAR-ovoj (engl. *International League of Associations for Rheumatology*) klasifikaciji, dijeli se u 8 podtipova, no s novim saznanjima u genetici i imunologiji klasifikacija će zasigurno doživjeti daljnje promjene i nadopune. Kako napreduju istraživanja patogeneze JIA, tako se javljaju i bitni pomaci u liječenju ove bolesti. Cilj takvog liječenja više nije samo suzbijanje boli, već zaustavljanje i liječenje upale, čime se sprječava nastanak ireverzibilnih promjena na zglobovima i trajne invalidnosti. Biološki su lijekovi znatno pridonijeli boljoj prognozi ove bolesti.

KEYWORDS: Arthritis, juvenile – classification, diagnosis, drug therapy, genetics, immunology; antirheumatic agents – therapeutic use; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Biological products – therapeutic use

ABSTRACT. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disorder in children and one of the most common causes of part-time or long-term disability. The term juvenile idiopathic arthritis defines the main characteristics of the disease: joint inflammation of unknown origin manifested before the 16th birthday and lasting for more than six weeks. JIA is very rare in infancy, with highest frequency in preschool age. It is not a single disease, but a group of disorders with some common features of different immunopathogenesis and with different clinical manifestations. According to the revised International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria, JIA is classified into 8 subtypes, but this classification is still a “work in progress” because with new knowledge gained in genetics and immunology, the classification will obviously have to be changed and refined. New research of the disease pathogenesis is the basis for the development of new and better treatments for JIA. The goal of such treatments is not just to relieve pain, but also to control inflammation and stop irreversible joint damage and long-term disability. Biological agents have significantly improved the disease prognosis.

Uvod

Većina reumatskih bolesti u djece klinički se manifestira nekim oblikom artritisa i nerijetko prođu mjeseci dok se ne utvrdi točna dijagnoza. Juvenilni idiopatski artritis (JIA) nije jedinstvena bolest, nego skupina sličnih bolesti nepoznate etiologije koje započinju u dječjoj dobi (prije navršene 16. godine), a očituju se upalom jednog ili više zglobova koja traje najmanje 6 tjedana. Ovaj termin uključuje bolesti za koje se prije rabio naziv juvenilni kronični artritis prema EULAR-u (*European League Against Rheumatism*), odnosno ju-

venilni reumatoidni artritis prema ACR-u (*American College of Rheumatology*). Prema ILAR-ovoj (*International League of Associations for Rheumatology*) klasifikaciji, skupina kroničnih artritisa u djece podijeljena je u osam podskupina (tablica 1.).¹

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatska bolest u djece prije navršene 16. godine s incidencijom od 13,9 novootkrivenih na 100.000 na godinu prema podacima Američkoga reumatološkog društva (*American College of Rheumatology – ACR*) i *Rochester Epidemiology Program Project*, uz prevalenciju od 94 ukupno oboljela na 100.000 djece na počet-

TABLICA 1. Usporedba različitih klasifikacija kroničnog artritisa u dječjoj dobi (prema referenciji br. 1)
 TABLE 1. Comparison of different classifications of chronic arthritis in children (according to Reference 1)

ACR	EULAR	ILAR
Juvenilni reumatoidni artritis	Juvenilni kronični artritis	Juvenilni idiopatski artritis
Sistemski Poliartikularni Oligoartikularni	Sistemski Poliartikularni Juvenilni reumatoidni artritis Oligoartikularni	Sistemski Poliartikularni tip RF-negativan Poliartikularni tip RF-pozitivan Oligoartikularni tip
		Perzistirajući Prošireni
	Juvenilni psorijatični artritis Juvenilni ankilozantni spondilitis	Psorijatični artritis Artritis pridružen entezitisu Drugi artritisi

ACR (engl. American College of Rheumatology): Američko reumatološko društvo; EULAR (engl. European League Against Rheumatism): Europska liga za borbu protiv reumatizma; ILAR (engl. International League of Associations for Rheumatology): Međunarodna liga reumatoloških udruženja; RF: reumatoidni faktor.

ku 1980. godine i 84 na početku 1990. godine, odnosno 70.000 – 100.000 ukupno oboljelih od JIA u Sjedinjenim Američkim Državama u 2000. godini.^{2,3} Međutim, incidencija i prevalencija JIA u različitim zemljama i podnebljima znatno variraju te je točna učestalost bolesti nepoznata upravo zato što JIA nije jedan entitet, nego više bolesti. Brojne epidemiološke studije pokazuju znatnu varijaciju u prevalenciji juvenilnih idiopatskih artritisa, od 8 do 10 u Francuskoj do 400 u Australiji na 100.000 djece na godinu, i incidenciji od 0,83 u Japanu do 22,6 u Norveškoj na 100.000 djece.¹ Prevalencija različitih tipova JIA razlikuje se s obzirom na geografsku i etničku pripadnost. Tako je, na primjer, oligoartikularni tip češći u bijeloj rasi u Europi i Sjevernoj Americi, dok je poliartikularni tip češći u crnoj rasi.⁴ Bolest je dva puta češća u djevojčica nego u dječaka iako u pojedinim podtipovima, npr. u oligoartritisu do 8. godine života, omjer oboljelih djevojčica i dječaka doseže i do 8 : 1, osobito ako je prisutan i iridociklitis,⁵ dok se npr. podtipovi bolesti vezani uz HLA-B27 kao što je to artritis pridružen entezitisu, odnosno spondiloartritis češće javljaju u dječaka starijih od 8 godina. JIA se najčešće javlja u predškolskoj dobi između prve i treće godine, a izuzetak je pojavnost bolesti prije navršenoga 6. mjeseca života, odnosno u dojenačkoj dobi.^{1,6} Više od polovine bolesnika ima oligoartikularni tip bolesti, koji se rijetko viđa u odraslih, dok je seropozitivni poliartritis u dječjoj dobi rijedak.¹

Imunopatogeneza JIA

Kao i kod većine autoimunskih bolesti interakcija između genskih čimbenika, imunskog sustava i izloženosti faktorima okoline ima bitnu ulogu u patogenezi JIA.

Premda postoji obiteljska predispozicija u djece oboljele od JIA, nema mendelskog tipa nasljeđivanja, niti su to monogenski nasljedne bolesti. Na hereditarnu predispoziciju u nastanku ovih bolesti upućuju istraživanja uloge HLA-genetskih polimorfizama. Ona potvrđuju činjenicu da se skupina juvenilnih idiopatskih artritisa u osnovi znatno razlikuje od reumatoidnog artritisa u odraslih. U klasi I HLA-sustava uočena je znatna učestalost A2, B27 i B35-gena, i to A2 češće u djevojčica s ranim razvojem oligoartritisa, B27 u dječaka s juvenilnim ankilozantnim spondilitisom ili artritisom pridruženim entezitisu, ali i u djece s oligoartritisom.^{1,7} U klasi II HLA-sustava DR8, DR5, DR6, DR 11, DPB1*0201 i određeni DQ-aleli češći su u djece s oligoartritisom, dok prisutnost Dw4, DR1 i DR4 upućuje na veći rizik od nastanka poliartritisa. Uočena je povezanost seropozitivnog poliartritisa s DR4 i u djece i u odraslih s reumatoidnim artritisom. Sistemske oblike bolesti češće je povezan s prisutnošću DR5, DR8 i Dw7, rjeđe s DR4 i DPB1-polimorfizmom.^{8,9} Istodobna prisutnost B27 i B7-gena povećava rizik od razvoja juvenilnih spondiloartropatija.¹⁰ Ulogu HLA-regije na 6. kromosomu potvrdila je i studija među obiteljima s više članova oboljelih od JIA, koja je identificirala i regije na kromosomu 7 i 19 povezane s oligoartikularnim JIA i ranim razvojem poliartikularnog JIA.¹¹ U novijim studijama identificirani su određeni lokusi i geni izvan HLA-sustava povezani s nastankom JIA, kao što su IL-2-receptor alfa (IL2RA), protein tirozin fosfataze nonreceptor tipa 2 (PTPN2) i tipa 22 (PTPN22), signalni transduktor i aktivator transkripcije 4 (STAT4), angiopoietin 1 (ANGPT1) te komponenta oligomernog Golgijeva kompleksa 6 (COG6).^{9,12,13} Također je otkrivena povezanost lokusa na 3q13 i 10q21 s JIA.¹²

Važnu ulogu u razvoju JIA imaju i okolišni čimbenici kao što su infektivni uzročnici (*Epstein-Barrin virus*, *Chlamydia*, *Influenza A*, *Parvovirus B19*, *Mycoplasma pneumoniae*) i primjena antibiotika.^{3,14-18} Točna povezanost pojedinih virusa i bakterija s razvojem JIA nije utvrđena, no pojedinačna istraživanja opisuju porast broja oboljelih od JIA koji se podudara s porastom infekcija uzrokovanih *Mycoplasma pneumoniae*.¹⁹ U velikom broju uzoraka sinovije i seruma pacijenata s JIA izolirani su *Parvovirus B19*¹⁷ i *Chlamydia*,¹⁶ dok se analizom sekvencija EBV-a našla velika podudarnost sa sekvencijama HLA-DR8, DR11 i DwP2 zbog čega je razmatrana uloga molekularne mimikrije kao mogućeg mehanizma djelovanja EBV-a.^{15,20} Pretpostavlja se da antibiotici mijenjanjem crijevnog mikrobioma pridonose narušavanju ravnoteže imunskog sustava te posljedično pridonose razvoju JIA.²¹ Prema studijama, rizik od razvoja JIA ne ovisi o vrsti, već o broju primljenih antibiotika,²² odnosno rizik je ovisan o dozi antibiotika.²¹

Imunopatogenetski mehanizmi odnose se uglavnom na mrežu citokina koji su uključeni u imunski odgo-

vor. Citokini se mogu razvrstati u dvije osnovne skupine – Th1 i Th2, ovisno o tome koji ih razred pomoćničkih stanica luči. Glavni citokini koje luče Th1-limfociti jesu IL-2, IFN- γ i TNF- β . Oni djeluju proupalno i potiču stvaranje staničnog efektorskog kraka imunodne reakcije, odnosno aktivaciju makrofaga i efektorskih CD8+ citotoksičnih limfocita T. S druge strane, citokini Th2-skupine, u koje ubrajamo IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 i TGF- β , djeluju protuupalno te potiču limfocite B, što znači da promiču humoralni oblik imunosti. Narušavanje ravnoteže između proupalnih i protuupalnih citokina ima važnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa u odraslih, ali i u JIA. Povišene razine citokina Th1 i manjak citokina Th2 nalaze se u serumu, sinovijalnoj tekućini i sinoviji u oboljelih od reumatoidnog artritisa i JIA. Istraživanja su upozorila i na veliku proinflamatornu aktivnost Th17-limfocita, koji su izraženi u sinoviji oboljelih od oligoartikularnog JIA te u serumu oboljelih od sistemskog JIA.^{23,24}

Glavna klinička manifestacija JIA jest otok zgloba kao posljedica akumulacije sinovijalne tekućine i zadebljanja sinovije. Ono nastaje kao posljedica proliferacije sinoviocita i invazije upalnih stanica (limfocita, makrofaga, dendritičkih stanica) iz periferne cirkulacije koji ovisi o izražaju adhezijskih molekula, produkciji kemokina i citokina te vaskularnim faktorima. Endotelni vaskularni faktor rasta (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), angiopoietin 1 i osteopontin potiču pojačanu angiogenezu u sinoviji koja podupire daljnju upalnu aktivnost opskrbljujući stanice nutrijentima.^{25–27} Upalne stanice iz sinovijalne tekućine i same sinovije oslobađaju enzime koji dovode do degradacije proteoglikanskog matriksa zglobne hrskavice i napredovanja upalnog procesa.

Klinička slika

Poliartikularni tip bolesti karakterizira pojava upale na više od pet zglobova i javlja se u približno 25 – 28% bolesnika. Artritis najčešće zahvaća velike zglobove, ali i male zglobove šaka i stopala, cervikalne kralježnice i temporomandibularne zglobove te se uglavnom javlja simetrično. Početak bolesti može biti akutan, ali je češće postupan i progresivno zahvaća sve veći broj zglobova. Zglobovi su otečeni, bolni, uz izraženu lokalnu hipertermiju i ograničen opseg pokreta. *Boutonnière*-deformacije prstiju (fleksija u proksimalnim interfalangealnim i hiperekstenzija u distalnim interfalangealnim zglobovima poput rupice za puce; prema franc. *boutonnière* – rupica za puce, zapučak) i fleksijske kontrakture češće su nego deformacije tipa „labuđeg vrata“. Ovaj tip bolesti može se podijeliti u dvije podskupine – seropozitivni (pozitivan RF) i seronegativni (negativan RF) poliartritis. Seropozitivni oblik javlja se češće u starijih djevojčica i ima klinička obilježja slična onima u reumatoidnom artritisu odraslih,

što podrazumijeva pojavu reumatoidnih čvorića, ranu pojavu erozivnog sinovitisa i kronični tijek koji se nastavlja u odraslu dob. Seronegativni je oblik češći u djetinjstvu i obično zahvaća manji broj zglobova, rijetko je artritis simetričan i rijetko su prisutni reumatoidni čvorići. Bolesnici katkad mogu imati i manje ili više izražene sistemske znakove bolesti – vrućicu, hepatosplenomegaliju, limfadenopatiju, rijetko manje izljeve u perikard ili pleuru. Kronični uveitis javlja se u oko 5% bolesnika s poliartritisom.²⁸

Oligoartikularni tip bolesti karakteriziran je pojavom artritisa na 1 – 4 zglobova i javlja se u 56 – 60% bolesnika. Klinički se bolest manifestira umjerenom upalom najčešće na velikim zglobovima donjih ekstremiteta, i to u više od 50% slučajeva na koljenu. U gotovo polovine bolesnika s oligoartritisom zahvaćen je samo jedan zglob. Postoji perzistentni oligoartritis, kod kojeg upala ostaje lokalizirana na manje od 5 zglobova čitavo vrijeme trajanja bolesti, te prošireni (*extended*) tip, koji nakon 6 mjeseci prelazi u poliartritis. Oligoartritis se može podijeliti u dvije podskupine: u prvu skupinu ubrajaju se bolesnici s pozitivnim antinuklearnim faktorom (ANF+) – uglavnom mlađe djevojčice (do 10 godina); u drugoj su skupini bolesnici s prisutnim B27- genom HLA-sustava – uglavnom stariji dječaci (iznad 10 godina), kod kojih se bolest najčešće kasnije razvija u spondiloartropatiju. Kronični uveitis javlja se u oko petine bolesnika s juvenilnim oligoartritisom i obično je asimptomatski, zbog čega je bitno oftalmološko praćenje nekoliko puta na godinu.²⁹

Sistemske oblike bolesti karakteriziran je ponajprije općim simptomima, a tek u kasnijem tijeku pojavom artritisa. Javlja se u 10 – 12% bolesnika. Bolest obično počinje naglo povišenom temperaturom, nerijetko iznad 39 °C, katkad praćenom zimicom i tresavicom, često izbijanjem generaliziranoga makuloznog ili makulopapuloznog osipa, povećanjem limfnih čvorova, jetre i slezene te poliserozitisom (najčešće perikarditisom). Vrućica se pretežito javlja u poslijepodnevnim satima i uvečer, a najčešće je povezana i s izbijanjem osipa. Osip je najčešće makulozan, svjetloružičaste boje, tamniji i izraženiji u febrilitetu, nikada purpuran, lokaliziran uglavnom na trupu i gornjim ekstremitetima, ali nerijetko i na licu, dlanovima i tabanima; često migrira i regredira za nekoliko sati ne ostavljajući rezidualne promjene na koži. U teže bolesne djece može perzistirati danima i pojavljivati se pri svakoj egzacerbaciji bolesti. U veće se djece uz osip javlja i svrbež.³⁰

Artritis pridružen entenzitisu čini skupinu juvenilnih spondiloartritisa, a obilježeni su pojavom perifernog artritisa i entezitisa, ili artritisa, ili entezitisa uz pojavu još najmanje dvaju od ovih znakova: sakroileitis, prisutnost HLA-B27-antigena, artritis u dječaka starijih od 6 godina, akutni simptomatski prednji uveitis, ankilozantni spondilitis ili upalna bolest crijeva sa

sakroileitisom ili Reiterov sindrom ili akutni prednji uveitis u rođaka u prvom koljenu.^{31,32}

Psorijatični artritis obilježen je artritisom i psorijazom, ili artritisom ili entezitisom uz prisutnost dvaju od ovih znakova: daktilitis, točkaste udubine – foveole (*pitting*) na noktima ili oniholiza, psorijaza u rođaka u prvom koljenu.³³

Dijagnoza

Dijagnoza se temelji na iscrpnoj anamnezi, temeljitom pregledu, slikovnim pretragama i laboratorijskim nalazima. U anamnezi osobito pozornost treba usmjeriti na tegobe (bol, oteklina, toplina, poremećena funkcija) i vrijeme njihove pojave (npr. jutarnja ukočenost karakteristična je za JIA) te podatke vezane za tjelesnu temperaturu (u reumatskim bolestima povišena tjelesna temperatura nastupa obično u poslijepodnevnim satima, temperature nisu kontinuirane, već pseudoseptične, intermitentne ili remitentne, a njihova je pojava vezana obično uz pogoršanje osnovne bolesti, odnosno egzacerbacije). Kod oligoartikularnog i poliartrikularnog tipa laboratorijski upalni parametri mogu biti manje ili više povišeni, anemija kronične bolesti, leukocitoza i trombocitoza mogu biti više ili manje izražene pa je teško prema tim općim pokazateljima utvrditi definitivnu dijagnozu. U tim oblicima bolesti potrebno je učiniti ultrazvučnu i radiološku obradu, pri čemu se procjenjuje količina izljeva, upalna aktivnost (*power-doppler signal*), erozije. Pozitivan nalaz reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnih antitijela (ANA) u serumu bolesnika uz kliničke značajke kroničnog sinovitisa upućuju s velikom vjerojatnošću na ovu bolest. Negativni serološki testovi na RF i ANA, uz pozitivan nalaz HLA-B27 uputit će nas na mogućnost razvoja seronegativne spondiloartropatije, što treba potvrditi ciljanim rendgenskim snimkama sakroilijakalnih (SI) zglobova i kralježnice ili magnetskom rezonancijom (MR). Pozitivna ANA uz oligoartritis i poliartritis indiciraju češće okulističke kontrole zbog veće mogućnosti razvoja kroničnog uveitisa. U bolesnika sa sumnjom na sistemski tip JIA, uz izrazito povišenu razinu CRP-a, ubranu SE i leukocitozu, potrebno je još učiniti i analizu urina i bakterioloških uzoraka kako bi se isključio eventualni infektivni uzročnik. Također je potrebno učiniti i elektroforezu serumskih proteina (A/G-inverzija i povišen γ -globulin, u početku bolesti α 2-globulin) i serumsku razinu imunoglobulinskih razreda te feritin, fibrinogen, d-dimere, koji su u sistemskom obliku bolesti izrazito povišeni.

Liječenje

S boljim poznavanjem patogeneze JIA došlo je i do napretka u farmakoterapiji ove bolesti. Pristup liječenju bolesnika s JIA sve je agresivniji i nalaže što raniji početak terapije kako bi se spriječio razvoj nepopravljivih posljedica. Do prije nekoliko desetljeća glavni cilj

liječenja JIA bilo je ublažavanje boli i smirivanje upalnih simptoma. Biološki lijekovi omogućili su bolju kontrolu bolesti te postizanje potpune i trajne remisije.³⁴ Prije ere bioloških lijekova više od 25% bolesnika s poliartritisom i gotovo 50% sa sistemskim oblikom JIA 5 godina nakon početka bolesti imalo je trajna funkcionalna ograničenja, a dvije trećine očite radiološke promjene na zglobovima.

Važan dio liječenja bolesnika s JIA jest i edukacija roditelja te pomoć psihologa i psihijatra kako bi se bolesnik i njegovi roditelji lakše nosili s ovom teškom kroničnom bolešću, mijenjanjem stajališta samog bolesnika, ali i okoline koja ga okružuje.

Farmakološki preparati koji se rabe za liječenje JIA mogu se grupirati u pet skupina:

1. nesteroidni protuupalni lijekovi (nesteroidni antireumatici);
2. kortikosteroidi za lokalnu i sistemsku primjenu;
3. antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest ili sporodjelujući antireumatski lijekovi (engl. *Disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs);
4. citotoksični ili imunosupresivni lijekovi;
5. biološki lijekovi.

Nesteroidni antireumatici dio su gotovo svake terapijske kombinacije u dječjoj reumatologiji. To su ujedno i lijekovi kojima uvijek započinjemo liječenje djeteta s JIA. Tradicionalni nesteroidni antireumatici svoje djelovanje temelje na inhibiciji enzima ciklooksigenaze 1 (COX-1), koji osim svoje uloge u lancu upalne reakcije u organizmu ima i važne fiziološke učinke, kao što su zaštitno djelovanje na sluznicu želuca i zgrušavanje krvi (agregacija trombocita). Zbog toga ovi lijekovi, inhibirajući djelovanje COX-1, imaju uz povoljan protuupalni učinak i brojne nuspojave, kao što su iritacija želučane sluznice s mogućnošću nastanka želučanog vrieda te poremećaj zgrušavanja krvi. Devedesetih godina XX. stoljeća otkriven je enzim ciklooksigenaza 2 (COX-2), čijom se inhibicijom također postiže protuupalni učinak, ali bez neželjenih nuspojava u vezi sa želucom. Tako je nastala nova generacija nesteroidnih antireumatika tzv. selektivnih COX-2-inhibitora.

Kortikosteroidi su najmoćniji protuupalni lijekovi koji se rabe u reumatologiji sa spektakularnim kratkotrajnim učincima, ali i s neizbježnim nuspojavama kod dugotrajne primjene (hipertenzija, zaustavljanje rasta, osteoporoza, iritacija želučane sluznice, glaukom, debelina sa strijama, pojačana dlakavost, akne, psihoza). Zbog toga su ovi lijekovi rezervirani ponajprije za akutnu fazu sistemskog oblika JIA, teže forme poliartrikularnog i iznimno oligoartikularnog oblika JIA u fazi uvođenja lijekova koji modificiraju bolest kao tzv. „vezna terapija“, u intervalu dok se iščekuje da ovi lijekovi počnu djelovati. Povremeno se kortikosteroidi primjenjuju intraartikularno u upaljeni zglob, što ima velike prednosti pred sistemskim davanjem ovih lije-

kova, jer je ta terapija vrlo efikasna u liječenju osobito oligoartikularnog oblika JIA, uz minimalne nuspojave.

Antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest ili *spordjelujući antireumatski lijekovi* nemaju brzi analgetski ili protuupalni učinak, nego se njihov povoljni utjecaj na tijek bolesti može očekivati nakon više tjedana ili čak mjeseci. Predstavnici ove grupe lijekova jesu anti-malarici, sulfasalazin i metotreksat, koji je danas najčešće primjenjivani lijek iz ove skupine.

Citotoksični lijekovi (azatioprin, ciklofosamid, ciklosporin A) rabe se u liječenju težih i rezistentnih slučajeva JIA, kada su se drugi lijekovi pokazali neučinkovitim, ali su pojavom bioloških lijekova izgubili svoje mjesto u liječenju ove bolesti. U ovu skupinu lijekova ubraja se i leflunomid, no u liječenju djece s JIA još nije ušao u širu primjenu iako se rabi u liječenju reumatoidnog artritisa kod odraslih.

Biološki lijekovi. Otkrićem anticitokinskih pripravaka u posljednjem desetljeću prošlog stoljeća otpočela je nova, tzv. biološka era u liječenju reumatskih bolesti. U djece s JIA najčešće se primjenjuju anti-TNF-pripravci te anti-IL-6 kod sistemskog oblika bolesti i rezistencije na terapiju anti-TNF-lijevakima. Postoje hrvatske smjernice za liječenje JIA i uključivanje biološke terapije koje je odobrilo Hrvatsko reumatološko društvo.³⁵

Osim anti-TNF-pripravaka primjenjuju se i neki drugi anticitokinski lijekovi, biološki lijekovi usmjereni na B-limfocite te na kostimulacijske molekule potrebne za aktivaciju T-limfocita.

Provode se i mnoga istraživanja drugih bioloških lijekova kao što su: monoklonska antitijela na molekule na površini limfocita T – CD4 (anti-CD4), na aktivacijske antigene – CD25 (anti-TAC), na adhezijske molekule – ICAM-1/LFA-1 interakcija (anti-CD11a-receptor), na komplement – C5 (anti-C5) i na kostimulacijske molekule – CD40L (anti-CD40L). Istražuju se i biološki pripravci koji djeluju na kostimulacijske molekule između limfocita T i predočnih stanica (CTLA4-Ig), biološke tvari usmjerene na interakciju antigen-MHC-TCR.

Ostali oblici terapije, koji uključuju autolognu transplantaciju koštane srži i plazmaferezu, rabe se samo iznimno u najtežim oblicima bolesti.

Genska terapija reumatskih bolesti za sada je još u eksperimentalnoj fazi.

U težim slučajevima s uznapredovalim promjenama na zglobovima i invaliditetom treba poduzeti i *operacijsko liječenje*.

Nije dokazano da bi bilo kakva dijeta povoljno utjecala na tijek JIA. Ipak valja naglasiti da je djetetu potrebno osigurati primjeren kalorijski unos, adekvatan unos bjelančevina radi izgradnje mišićne mase, dovoljan unos kalcija i vitamina.

Sastavni dio liječenja svakog bolesnika s JIA jest *fizikalna terapija*. Njezin je cilj smanjiti bol, održati ili vratiti funkciju zgloba i spriječiti deformitete. Većina dje-

ce sama određuje količinu aktivnosti kojom se bavi. Pasivni će pokreti povratiti opseg pokreta, a aktivne vježbe ojačati mišiće.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

- Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. Textbook of pediatric rheumatology. 4. izd. Philadelphia: W.B. Saunders; 2010.
- Towner SR, Michet CJ Jr, O'Fallon WM, Nelson AM. The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1979. *Arthritis Rheum.* 1983;26(10):1208–13.
- Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1996; 39(8):1385–90.
- Aaron S, Fraser PA, Jackson JM, Larson M, Glass DN. Sex ratio and sibship size in juvenile rheumatoid arthritis kindreds. *Arthritis Rheum.* 1985;28(7):753–8.
- Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(5):410–4.
- Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, Prahalad S, Passo MH, Giannini EH i sur. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9): 1843–53.
- Howard JF, Sigsbee A, Glass DN. HLA genetics and inherited predisposition to JRA. *J Rheumatol.* 1985;12(1):7–12.
- Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE i sur. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(10):1183–9.
- Hinks A, Cobb J, Sudman M, Eyre S, Martin P, Flynn E i sur. Investigation of rheumatoid arthritis susceptibility loci in juvenile idiopathic arthritis confirms high degree of overlap. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1117–21. PMID: 3375583.
- Harjacek M, Margetic T, Kerhin-Brkljacic V, Martinez N, Grubic Z. HLA-B*27/HLA-B*07 in combination with D6S273-134 allele is associated with increased susceptibility to juvenile spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3):498–504.
- Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L, Ryan M, Tombragel EM, Shear ES i sur. A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2920–30.
- Thompson SD, Marion MC, Sudman M, Ryan M, Tsoras M, Howard TD i sur. Genome-wide association analysis of juvenile idiopathic arthritis identifies a new susceptibility locus at chromosomal region 3q13. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8): 2781–91. PMID: 3366043.
- Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J i sur. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet.* 2013;45(6):664–9. PMID: 3673707.
- Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):411–25.
- Massa M, Mazzoli F, Pignatti P, De Benedetti F, Passalia M, Viola S i sur. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2721–9.

16. Maximov AA, Shaikov AV, Lovell DJ, Giannini EH, Soldatova SI. Chlamydial associated syndrome of arthritis and eye involvement in young children. *J Rheumatol.* 1992;19(11):1794–7.
17. Lehmann HW, Knoll A, Kuster RM, Modrow S. Frequent infection with a viral pathogen, parvovirus B19, in rheumatic diseases of childhood. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1631–8.
18. Pritchard MH, Matthews N, Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1988;27(3):176–80.
19. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975–92: cycles in incidence. *J Rheumatol.* 1995;22(4):745–50.
20. Albani S. Infection and molecular mimicry in autoimmune diseases of childhood. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12 Suppl 10: S35–41.
21. Horton DB, Scott FI, Haynes K, Putt ME, Rose CD, Lewis JD i sur. Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics.* 2015;136(2):e333–43. PMID: 4516942.
22. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, Kroger L, Vahasalo P. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? *J Rheumatol.* 2015;42(3):521–6.
23. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):875–87. PMID: 2675006.
24. Omoyinmi E, Hamaoui R, Pesenacker A, Nistala K, Moncrieffe H, Ursu S i sur. Th1 and Th17 cell subpopulations are enriched in the peripheral blood of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(10):1881–6. PMID: 3448884.
25. Scola MP, Imagawa T, Boivin GP, Giannini EH, Glass DN, Hirsch R i sur. Expression of angiogenic factors in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with revascularization of human synovium engrafted into SCID mice. *Arthritis Rheum.* 2001;44(4):794–801.
26. Maeno N, Takei S, Imanaka H, Takasaki I, Kitajima I, Maruyama I i sur. Increased circulating vascular endothelial growth factor is correlated with disease activity in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(10):2244–8.
27. Bosco MC, Delfino S, Ferlito F, Puppo M, Gregorio A, Gambini C i sur. The hypoxic synovial environment regulates expression of vascular endothelial growth factor and osteopontin in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1318–29.
28. Schanberg LE, Gil KM, Anthony KK, Yow E, Rochon J. Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1196–204.
29. Sharma S, Sherry DD. Joint distribution at presentation in children with pauciarticular arthritis. *J Pediatr.* 1999;134(5):642–3.
30. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T i sur. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.* 2008;35(2):343–8.
31. Joos R, Dehoorne J, Hoffman I, Mielants H, Verbruggen G, Elewaut D. Sensitivity and specificity of criteria for spondyloarthritis in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis as well as their characteristics. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5):870–6.
32. Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(3):531–60, vi.
33. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3564–72.
34. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest.* 1993;92(6):2675–82. PMID: 288465.
35. Bukovac LT, Vidovic M, Lamot L, Perica M, Harjacek M. [Guidelines on biologic drugs for the treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA)]. *Reumatizam.* 2013; 60(1):57–66.

JUVENILNI SPONDILOARTRITIS

JUVENILE SPONDYLOARTHRITIS

Lovro Lamot, Miroslav Harjaček

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Vinogradska cesta 29, Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Miroslav Harjaček, dr. med.

Klinika za pedijatriju

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

mob.: 091/4637-878

e-mail: miroslav.harjacek@kbcsm.hr

Primljeno: 8. rujna 2016.

Prihvaćeno: 18. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Spondilartritis – dijagnoza, genetika, imunologija, komplikacije, liječenje; Genska sklonost bolesti; HLA B27 antigen; Sakroilijačni zglobovi; Tendinopatija – etiologija; Ahilova tetiva; Enteritis – etiologija; Anti-reumatici – terapijska primjena

SAŽETAK. Juvenilni spondiloartritis (jSpA) skupina je multifaktorskih bolesti u kojima dolazi do poremećenog međudjelovanja imunskog sustava i čimbenika okoliša u ljudi s predisponirajućim genotipom, što dovodi do upale i strukturnih oštećenja ciljnog tkiva. Prvi simptomi jSpA rijetko su povezani s kralježnicom, a češće se javljaju nesimetrični oligoartritis zglobova donjih ekstremiteta, daktilitis i periferni entezitis. Postoje brojni kriteriji za klasifikaciju jSpA, no većina pedijatrijskih reumatologa danas se koristi kriterijima Međunarodne lige reumatoloških udruženja (ILAR) prema kojima je najveći broj bolesnika s artritisom i entezitisom ili artritisom ili entezitisom uz još dvije ili više od karakteristika poput bolnosti sakroilijakalnih zglobova na dodir i/ili bolnosti kralježnice zbog upalnog procesa, HLA-B27-genotipa, bolesti povezane s HLA-B27-genotipom u jednog ili više rođaka u prvom ili drugom koljenu, uveitisa te muškog spola uz više od osam godina života, svrstan u podskupinu juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) koju nazivamo artritis pridružen entezitisu (ErA). Sukladno tomu, dijagnoza bolesti postavlja se uglavnom na temelju kliničke slike i anamnestičkih podataka; od laboratorijskih pretraga potrebno je odrediti antinuklearna antitijela (ANA), reumatoidni faktor (RF) te HLA-tipizaciju kako bi se utvrdila prisutnost HLA-B27, B7 i/ili DR4-genotipa. S obzirom na to da velik broj bolesnika ima i supkliničku upalu crijeva, preporučljivo je provjeriti i fekalni kalprotektin. Ako postoje simptomi perifernog entezitisa, potreban je pregled muskuloskeletnim ultrazvukom s osnaženim doplerom (PDUS), a pri znakovima zahvaćenosti kralježnice radiografsko snimanje te magnetska rezonancija (MR) s kontrastnim sredstvom. Najveći broj djece s jSpA-om liječi se fizikalnom terapijom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), dok se refraktorni oblici periferne bolesti mogu liječiti sintetskim lijekovima koji utječu na tijek bolesti (DMARD), poput sulfasalazina. Kada bolest zahvati i kralježnicu, potrebno je liječenje biološkim DMARD-ovima poput adalimumaba, infliksimaba i etanercepta. Usprkos mnogim istraživanjima koja su pružala dobar uvid u patogenezu bolesti odgovor na liječenje i prognozu teško je predvidjeti.

KEYWORDS: Spondylarthritis – complications, diagnosis, genetics, immunology, therapy; Genetic predisposition to disease; HLA B27 antigen; Sacroiliac joint; Tendinopathy – etiology; Achilles tendon; Enteritis – etiology; Antirheumatic agents – therapeutic use

ABSTRACT. Juvenile spondyloarthritis is a group of multifactorial diseases in which a disturbed interplay occurs between the immune system and environmental factors on a predisposing genetic background, which leads to inflammation and structural damage of the target tissue. First symptoms of jSpA rarely involve the spine, while asymmetrical oligoarthritis of lower extremities, dactylitis, and peripheral enthesitis are much more common. There are many classification criteria for jSpA, but the majority of pediatric rheumatologists currently use the International League Against Rheumatism (ILAR) criteria according to which most patients with jSpA are classified into the enthesitis-related arthritis group of juvenile idiopathic arthritis. To meet these criteria, a patient should have arthritis and/or enthesitis, with two or more symptoms such as sacroiliac joint tenderness and/or inflammatory back pain, HLAB27 genotype, HLA B27 genotype-associated disease in a first- or second-degree relative, uveitis, and male sex with eight or more years of age. Therefore, diagnosis is most often made only based on clinical examination and medical history. Anti-

nuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor (RF), and HLA testing with B27, B7, and DR4 alleles are preferred. Since subclinical gut inflammation is present in many patients, it is recommended to check fecal calprotectin levels. In patients with signs of peripheral enthesitis it is warranted to perform power Doppler musculoskeletal ultrasound (PDUS), and in patients with signs of axial involvement radiographic and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Most patients are treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy, while in refractory cases with peripheral disease synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), such as sulfasalazine, are used. In patients with axial involvement, biological DMARDs such as adalimumab, infliximab, and etanercept are obligatory. Although a number of studies gave us a good insight into the disease pathogenesis, the response to treatment and prognosis are still difficult to predict.

Definicija

Spondiloartritis (SpA) naziv je za skupinu upalnih bolesti koje imaju mnoga preklapajuća obilježja, a od drugih oblika upalnih artritisa razlikuju se prema genetskoj predispoziciji, patogenezi i ishodu.¹ U ovu skupinu bolesti svrstavaju se ankilozantni spondilitis (AS), reaktivni artritis (ReA), psorijatični artritis (PsA), artritis povezan s upalnim bolestima crijeva (IBD) i nediferencirani SpA (uSpA). Jedno od osnovnih obilježja cijele skupine jesu seronegativnost za IgM-reumatoidni faktor (RF) i antinuklearna antitijela (ANA) te činjenica da upala s vremenom može zahvatiti kralježnicu i/ili sakroilijakalne zglobove (aksijalni skelet). Bolesti iz ove skupine spadaju među najčešće kronične reumatske bolesti s prevalencijom od 0,3% u Zapadnoj Europi.²⁻⁵ Obično počinju u trećem ili četvrtom desetljeću života, no 10 – 20% bolesnika može iskusiti prve simptome prije šesnaeste godine života pa tada govorimo o juvenilnom spondiloartritisu (jSpA).⁶ SpA u djece obično počinje kao nediferencirani oblik bolesti: prvi simptomi, za razliku od SpA u odraslih, rijetko su povezani s kralježnicom, a mnogo češće javljaju se nesimetrični oligoartritis zglobova donjih ekstremiteta, daktilitis i periferni entezitis.⁷ Upravo zbog toga opravdana je gruba podjela jSpA na nediferencirane i diferencirane oblike.^{6,8} U nediferencirane oblike ubrajaju se sindrom seronegativne entezopatije i artropatije (SEA) te artritis pridružen entezitisu (ErA), koji je podskupina juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA). U diferencirane oblike ubrajaju se juvenilni ankilozantni spondilitis (jAS), PsA, ReA i artritis povezan s IBD-om. Nediferencirani oblici često s vremenom prelaze u diferencirane pa se tako pokazalo da čak 75% bolesnika sa sindromom SEA pet godina nakon postavljanja dijagnoze zadovoljava dijagnostičke kriterije za AS.⁹

Kriteriji

Upotreba postojećih klasifikacijskih kriterija za djecu ili primjena kriterija za odrasle bolesnike sa SpA-om još nosi sa sobom određene izazove, što je zasigurno jedan od razloga zbog kojih se bolest u djece može i previdjeti.^{1,6,7,10} Među postojeće kriterije razvijene za jSpA spadaju kriteriji za sindrom SEA,¹¹ Garmisch-Partenkirchenski (G-P) kriteriji za jSpA,¹² kriteriji za

atipični spondiloartritis u djece¹³ te klasifikacijski kriteriji za JIA koje je postavila Međunarodna liga reumatoloških udruženja (engl. *International League of Associations for Rheumatology* – ILAR).^{14,15} Osim navedenih, u djece se mogu rabiti i kriteriji za postavljanje dijagnoze u odraslih, kao što su Amorovi kriteriji^{16,17} te kriteriji Europskog društva za proučavanje spondilartropatija (engl. *European Spondyloarthropathy Study Group* – ESSG),¹⁸ u kojima zahvaćenost kralježnice nije jedan od preduvjeta za postavljanje dijagnoze, dok se u slučaju zahvaćenosti kralježnice i u djece mogu rabiti Njujorški kriteriji za dijagnozu AS-a.¹⁹ Veću osjetljivost za SpA u djece pokazali su novorazvijeni kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society* – ASAS) s pomoću kojih se procjenjuje periferni spondiloartritis u odraslih koji imaju dominantni artritis, entezitis ili daktilitis.^{10,20} Iako se pokazalo da najveću osjetljivost za otkrivanje SpA u djece imaju G-P kriteriji,²¹ većina pedijatrijskih reumatologa za postavljanje dijagnoze jSpA danas rabi ILAR-ove klasifikacijske kriterije za JIA.⁶ Prema njima se može klasificirati većina artritisa koji traju dulje od 6 tjedana i javljaju se u djece mlađe od 16 godina.¹⁴ Bolesti koje spadaju u skupinu jSpA prema ILAR-ovim kriterijima raspoređene su u nekoliko podskupina. Najveći broj bolesnika s nediferenciranim oblikom jSpA i jAS-om tako je svrstan u ErA-podskupinu, dok se svi ostali oblici jSpA osim PsA mogu svrstati u skupinu nediferenciranih artritisa. Da bi se svrstali u ErA-podskupinu JIA, bolesnici moraju imati artritis i entezitis ili artritis ili entezitis uz još dvije ili više karakteristika poput bolnosti sakroilijakalnih (SI) zglobova, HLA-B27-genotipa, bolesti povezane s HLA-B27-genotipom u jednog ili više rođaka u prvom ili drugom koljenu, uveitisa te biti muškog spola uz više od osam godina života.

Epidemiologija

Procjena prevalencije jSpA, a osobito ErA, temelji se na podacima za JIA, zbog čega je vrlo ovisna o zemljopisnoj lokaciji i kriterijima upotrebljanim prilikom postavljanja dijagnoze.¹ Procjenjuje se da od JIA boluje 7 do 400 od 100.000 djece (0,007 do 0,4%), premda se čini da je navedena gornja granica pretjerana.²² Smatra

se da od toga 2 – 11% djece zadovoljava kriterije za ErA i PsA. Istraživanje provedeno u Hrvatskoj, u kojem su upotrijebljeni ESSG-ovi kriteriji za postavljanje dijagnoze, pokazalo je da je učestalost jSpA među djecom s reumatskim bolestima 8,2%.²³ To je u skladu s rezultatima američkih, kanadskih i britanskih istraživanja u kojima otprilike 7,9 – 9,8% djece koja su upućena dječjem reumatologu ima jSpA.^{24–26} Prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze ErA u jednom istraživanju u kojem je sudjelovalo 115-ero djece, bila je 11,7 godina (u rasponu od 2,8 do 17,6 godina), a omjer dječaka prema djevojčicama bio je 3,4 : 1.²⁷ U već spomenutom istraživanju provedenom u Hrvatskoj prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze jSpA bila je 13,1 godina (u rasponu od 4,4 do 17,8 godina), dok je omjer dječaka prema djevojčicama bio 1,19 : 1.²³ Nadalje, važno je da oko 20% rođaka u prvom koljenu djece s postavljenom dijagnozom jSpA ima SpA.⁷ Navedeni podaci pokazuju da SpA nije rijedak u dječjoj dobi, a s obzirom na to da u odrasloj dobi često prelazi u teže oblike, pravodobno otkrivanje i liječenje važan su korak u smanjenju tereta koji bolesti iz ove skupine mogu biti za pojedinca i društvo u cjelini.

Klinička slika

U većine bolesnika na početku bolesti javlja se unilateralni ili asimetrični oligoartritis. Distalni zglobovi donjih ekstremiteta (koljeno, gležanj, zglobovi zastopnja) zahvaćeni su češće nego proksimalni zglobovi. Rijetko može doći i do zahvaćenosti gornjih ekstremiteta, najčešće ramena, dok su mali zglobovi šake najrjeđe zahvaćeni.⁶ Poliartritis nije čest na početku bolesti, a kada se javlja, pretežno je asimetrične distribucije. Entezitis je upala enteza, odnosno mjesta na kojima se ligament, tetiva, mišićna ovojnica ili kapsula zgloba spajaju s kosti i vrlo je karakterističan za ovu bolest.²⁸ Postoje dvije vrste enteza: fibrozne i fibrokartilaginozne. Na prvima se fibrozno tkivo tetive ili ligamenta proteže sve do kostiju, a na drugima postoje mali fibrokartilaginozni čepići na samome mjestu spajanja. Fibrokartilaginozne enteze raširenije su i osobito važne za razvoj entezitisa. Zajedno s priležecom trabekularnom kosti koja podupire kortikalnu ljusku, sinovijalnim burzama i masnim tkivom tvore tzv. entezalni organ koji služi za prijenos pritiska na veći dio kosti. Najčešća mjesta na kojima se javlja entezitis jesu donja polovina patele, mjesto na kojem se plantarna mišićna ovojnica spaja s petnom kosti ili glavom kosti donožja te mjesto na kojem se Ahilova tetiva spaja s petnom kosti.²⁹ Entezitis je često povezan s upalom tetivnih ovojnica (tenosinovitisom) i sinovijalnih burza (burzitisom), osobito na stopalu, gdje dolazi i do artritisa. Entezitis stopala, uključujući upalu enteza zastopnja i petne kosti (Ahilova tetiva, plantarna mišićna ovojnica), najčešći je simptom ErA i stanje koje najviše utječe

na onesposobljenost u djece koja boluju od ove bolesti. Upala enteza, tetivnih ovojnica, sinovije te sinovijalnih burza u srednjem dijelu stopala od skočnog do metatarzofalangealnih zglobova naziva se ankilozantni tarzitis (AT) i može biti jedan od prvih simptoma jSpA.^{30,31} Zahvaćenost stopala klinički se manifestira bolnošću koja se javlja prilikom stajanja i hodanja, otokom stopala te bolnošću prilikom pritiska na mjesta na kojima se tetive i ligamenti spajaju s kosti. U kasnijem tijeku bolesti entezitis varira od rijetkih epizoda aktivne upale jedne ili više enteza do čestih vraćanja upale na mnogim mjestima, osobito na stopalu. Perzistentni entezitis povezan je s edemom i pretjeranim rastom kosti, proliferacijom hrskavice, prerastanjem zone rasta hrskavice (engl. *bone bridging*) i ankilozom.³² Valja napomenuti da težina, trajanje i posljedice artritisa i entezitisa u tijeku bolesti nisu međusobno proporcionalni. U 5 – 10 godina od nastupa bolest može zahvatiti zglobove kralježnice i/ili SI zglobove te dolazi do razvoja jAS-a.⁹ Osim toga postoji manje učestali oblik bolesti u kojem je kralježnica zahvaćena i ranije, a naziva se izvorni jAS (engl. *genuine jAS*).³³ Simptomi zahvaćenosti kralježnice iskazuju se kao bolnost ili ukočenost u lumbalnom području ili u stražnjici i često se pogoršavaju s nedostatkom fizičke aktivnosti, npr. prilikom dužeg sjedenja. Najčešća izvanzglobna manifestacija ErA jest akutni prednji uveitis, dok se zahvaćenost srca, krvnih žila, pluća, središnjega živčanog sustava i bubrega u djece javlja tek sporadično. Naposljetku, važno je da otprilike dvije trećine bolesnika koji boluju od SpA imaju mikroskopske znakove upale crijeva bez kliničkih simptoma u vezi s probavnim sustavom.³⁴ Ileokolonoskopija provedena u grupi od 32 odrasla bolesnika sa SpA-om, kojima je bolest nastupila u dječjoj dobi, pokazala je da 81% bolesnika ima histološke znakove upale crijeva.^{35,36} Upalne promjene crijeva viđene su i u 9 od 12 bolesnika mlađih od 16 godina s postavljenom dijagnozom SpA. U bolesnika kojima je učinjena i druga ileokolonoskopija remisija upale u zglobovima uvijek je bila povezana s nestankom znakova upale u crijevima, dok je perzistencija upale u zglobovima uglavnom bila praćena i perzistencijom upale u crijevima.³⁷

Dijagnostička obrada

Ne postoji patognomonična laboratorijska pretraga krvi na temelju koje bi se mogla postaviti dijagnoza SpA. Sedimentacija eritrocita može biti ubrzana, ali taj test nije specifičan. Negativni ANA i RF uz prisutnost HLA-B27, B7 i/ili DR4-genotipa u djeteta s asimetričnim artritismom i entezitisom mogu pomoći pri postavljanju dijagnoze. U istraživanju provedenom u Hrvatskoj u kojem je sudjelovalo 74-ero djece s različitim oblicima jSpA, a od kojih je 45 zadovoljilo ILAR-ove kriterije za ErA, HLA-B27-antigen imalo je 31 djetete s

jSpA-om (41,8%), HLA-B7 26-ero djece (35,1%), dok je oba antigena imalo 6-ero djece s jSpA-om (8,1%).³⁸ Slična veza opisuje se i s HLA-DR4-genotipom.³⁹ Konvencionalnim radiografskim pretragama može se otkriti osteopenija u području stopala i kuka na početku bolesti, dok se u kasnijem tijeku bolesti mogu otkriti sužavanje zglobnog prostora i ankiloza. Za razliku od odraslih u djece je teško pouzdano utvrditi gubitak hrskavice i erozije jednostavnim pregledavanjem radiograma jer se anatomija zglobova koji rastu tijekom vremena mijenja.⁴⁰ Usprkos tomu što su konvencionalne radiografske pretrage indicirane u početnoj procjeni zahvaćenosti SI zglobova one često nisu dovoljno specifične za prikazivanje ranih promjena koje nastaju u sakroileitisu, tako da je za pojašnjavanje patologije i rano postavljanje dijagnoze jSpA potrebno primijeniti druge slikovne metode.⁴¹ S obzirom na to da je entezitis u većini slučajeva teško prepoznati kliničkim pregledom, muskuloskeletni ultrazvuk s osnaženim dopplerom (engl. *power doppler ultrasound* – PDUS) važan je dodatni alat za potvrdu dijagnoze u bolesnika kojima je postavljena sumnja na jSpA.⁴² Mnoga istraživanja u kojima se rabio PDUS pokazala su da je klinički neprepoznati entezitis često prisutan na donjim udovima.⁴³ S druge strane, nedavno provedeno istraživanje u kojem je upotrijebljen PDUS pokazalo je da djeca s entezitisom prilikom kliničkog pregleda često navode bol i kad nema objektivnih znakova upale.⁴⁴ Nadalje, PDUS se pokazao dobar i za praćenje odgovora na terapiju u ovih bolesnika.⁴⁵ Osim PDUS-a za otkrivanje entezitisa može se iskoristiti i magnetska rezonancija (MR). Ipak, MR se češće rabi za otkrivanje promjena na SI zglobovima u djece s bolima u kralježnici upalne prirode u kojih je rendgenski nalaz SI zglobova uredan.^{46,47} MR može otkriti upalu SI zglobova i kod djece koja nemaju kliničke simptome.⁴⁸ Prema preporukama Europskog društva za muskuloskeletnu radiologiju (engl. *European Society of Skeletal Radiology* – ESSR), za otkrivanje ranih, suptilnih upalnih promjena u jSpA-u, pri protokolu MR-snimanja potrebno je rabiti i kontrastno sredstvo.⁴⁹ Naposljetku, nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da se koncentracija fekalnog kalprotektina, pretraga koja inače služi za otkrivanje IBD-a ili drugih bolesti crijeva, može služiti za procjenu supkliničke upale crijeva (engl. *low-grade IBD*) u djece s postavljenom dijagnozom ErA.⁵⁰

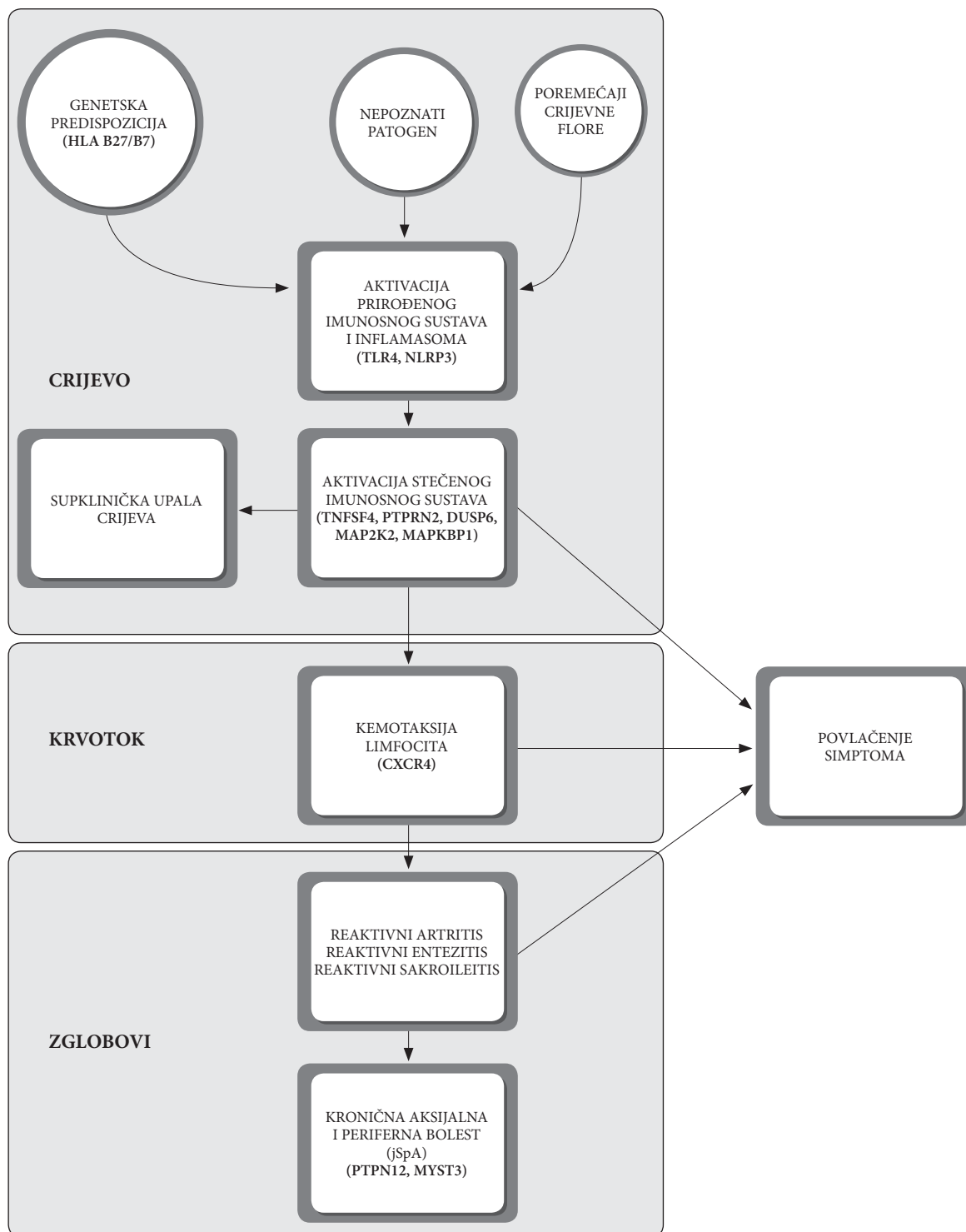
Diferencijalna dijagnoza

S obzirom na to da se SpA u djece najčešće iskazuje zahvaćenošću perifernih zglobova, diferencijalnodijagnostički trebaju se razmotriti ostali oblici JIA te druge imunosno uvjetovane bolesti poput kroničnoga rekurentnog multifokalnog osteomijelitisa (CRMO).⁵¹ Uvijek je potrebno razmišljati i o mehaničkim, razvojnim i ortopedskim poremećajima kao što su epifizio-

liza glave femura i/ili Legg-Calvé-Perthesova bolest. Ako je prisutna bolnost kralježnice, diferencijalnodijagnostički treba isključiti spondilozu i spondilolistezu, skoliozu, Scheuermannovu (juvenilnu) kifožu, različite poremećaje intervertebralnih diskova poput degeneracije, hernijacije i kalcifikacije te naposljetku i upalna stanja poput discitisa, vertebralnog osteomijelitisa, epiduralnog apscesa i septičkog sakroileitisa. S druge strane, bol u leđima može biti jedan od prvih simptoma tumora, najčešće osteoid osteoma i Ewingova sarkoma te nekih drugih stanja koja nemaju izravne veze s kralježnicom, poput kolelitijaze, nefrolitijaze, pankreatitisa te anemije srpastih stanica. Ipak, kao i u odraslih, i u djece je najčešći uzrok tegoba u leđima bol povezana s mišićima te kronični bolni sindrom.⁵²

Liječenje

Temelj liječenja bolesnika s jSpA-om, uz fizikalnu terapiju, čine nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (kr. NSAID).⁶ Oni omogućuju olakšanje simptoma kod većine bolesnika, a ispitivanja u kojima su sudjelovali odrasli bolesnici s AS-om pokazala su da iznimno mogu dovesti i do remisije bolesti. Nadalje, intraartikularne injekcije steroida mogu pomoći u kontroli lokalnoga perzistentnog artritisa, a sistemski glukokortikoidi (peroralni, parenteralni) mogu se primijeniti za kratkotrajnu kontrolu teških oblika bolesti. Međutim, zbog utjecaja na zdravlje kostiju i rast, važno je da upotreba sistemskih glukokortikoida u dječjoj dobi bude vremenski ograničena. Sintetski antireumatski lijekovi koji utječu na tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARD) imaju svoje mjesto u liječenju bolesnika u kojih su zahvaćeni uglavnom periferni zglobovi. U raznim ispitivanjima pokazalo se da upotreba sulfasalazina u većine bolesnika s jSpA-om dovodi do poboljšanja kliničke slike, dok je metotreksat manje učinkovit i rabi se uglavnom na temelju iskustava stečenih u liječenju drugih oblika JIA. U bolesnika s aksijalnim oblikom bolesti preporučuje se pak primjena bioloških DMARD-a.⁵³ Provedeno je mnogo ispitivanja u kojima su bolesnici s jSpA-om liječeni infliksimabom, etanerceptom i/ili adalimumabom, a sva su pokazala da je u većine došlo do poboljšanja kliničke slike, bez neželjenih reakcija. Ipak, važno je da biološki lijekovi ne zaustavljaju progresiju koštanih promjena. Naša iskustva također pokazuju da su biološki lijekovi doveli do kliničke remisije bez lijekova u dva od tri bolesnika s postavljenom dijagnozom ErA.⁵⁴ Nadalje, u nedavno provedenoj studiji pokazali smo da davanje VSL-3-probiotika, koji se inače rabi u bolesnika s IBD-om, snižava razinu fekalnog kalprotektina u djece s ErA-om, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se procijenila moguća korist od navedene terapije.⁵⁵ Naposljetku, Američko reumatološko



SLIKA 1. Shematski prikaz patogeneze jSpA i gena s mogućom ulogom u razvoju bolesti (prema referenciji br. 59)

FIGURE 1 Schematic presentation of jSpA pathogenesis and genes with a possible role in disease development (according to Reference 59)

društvo (engl. *American College of Rheumatology – ACR*) izdalo je smjernice za liječenje JIA koje se mogu primijeniti i na liječenje ErA.⁵⁶

Patogeneza

JSpA je skupina multifaktorskih bolesti u kojima dolazi do poremećenog međudjelovanja imunskog su-

stava i čimbenika okoliša u ljudi s predisponirajućim genotipom, što dovodi do upale i strukturnih oštećenja ciljnih tkiva.⁵⁷ Do poremećaja najvjerojatnije dolazi na više razina (slika 1.).^{58,59} Prvu razinu čini poremećaj u prepoznavanju patogena i aktivaciji imunskog odgovora, drugu poremećaj u migraciji upalnih stanica, a treću poremećaj u negativnoj regulaciji imunskog

sustava. Prvi korak u započinjanju upale vjerojatno je susret stanica prirodnog imunskog sustava s nekim patogenom, do čega, prema svemu sudeći, dolazi u crijevu. Zbog poremećaja u receptorima za prepoznavanje patogena (kr. PRR) navedeni patogen dovodi do aktivacije stanica prirodnog imunskog sustava i lučenja citokina, čemu zasigurno pridonose predisponirajući HLA-genotip i poremećaj crijevnice flore. S obzirom na blisku povezanost prirodnog i stečenog imunskog sustava, jasno je da aktivacija prirodnog utječe i na aktivaciju stečenog imunskog sustava posredstvom stanica i citokina. Kada bi poremećaj bio prisutan samo na ovoj razini, upalni odgovor vjerojatno bi bio ograničen samo na probavni sustav, no s obzirom na to da je prisutan i poremećaj u migraciji upalnih stanica, aktivirane stanice dolaze u različite dijelove tijela te uzrokuju oštećenja na za to predisponirajućim mjestima kao što su sinovija i enteze. Budući da je imunski sustav vrlo dobro reguliran te da postoje brojni mehanizmi kojima se nakon odstranjenja antigena vraća u stanje mirovanja, u bolesnika sa SpA-om zasigurno postoji poremećaj i na ovoj razini. Naposljetku, tijek bolesti ovisi o opsegu opisanih poremećaja pa sama bolest može biti kratkotrajna, kao što je slučaj u bolesnika s ReA-om, ili može trajati godinama i uzrokovati znatna strukturna oštećenja, kao što je slučaj u bolesnika s AS-om. Nažalost, do danas nisu razvijeni pouzdani pokazatelji na temelju kojih bi se mogao odrediti tijek bolesti. Postojeće mogućnosti liječenja svode se na blokiranje upalnog odgovora na više razina, a upravo zato što ne možemo procijeniti opseg poremećaja, ne možemo predvidjeti ni mogući odgovor bolesnika na liječenje.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

- Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Entesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:477–85.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G i sur. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41:58–67.
- Andersson Gare B. Juvenile arthritis—who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:367–74.
- Saroux A, Guedes C, Allain J i sur. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondylarthropathy in Brittany, France. *Société de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol*. 1999;26:2622–7.
- Fernandez-Sueiro JL, Alonso C, Blanco FJ, Rodriguez-Gomez M, Galdo F, Gonzalez-Gay MA. Prevalence of HLA-B27 and subtypes of HLA-B27 associated with ankylosing spondylitis in Galicia, Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:465–8.
- Tse SM, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:269–79.
- Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:531–60, vi.
- Gmuca S, Weiss PF. Juvenile spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:364–72.
- Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1989;16:192–7.
- Burgos-Vargas R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:14.
- Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1041–7.
- Hafner R. [Juvenile spondylarthritis. Retrospective study of 71 patients]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1987;135:41–6 (članak na njemačkom jeziku).
- Hussein A, Abdul-Khaliq H, von der Hardt H. Atypical spondyloarthritis in children: proposed diagnostic criteria. *Eur J Pediatr*. 1989;148:513–7.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J i sur. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991–4.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P i sur. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390–2.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57:85–9 (članak na francuskom jeziku).
- Amor B, Dougados M, Listrat V i sur. [Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1991;142:85–9 (članak na francuskom jeziku).
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R i sur. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34: 1218–27.
- Bennett PH, Wood PHN. Population studies of the Rheumatic Diseases. New York: Excerpta Medica Foundation; 1968:456.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R i sur. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:25–31.
- Joos R, Dehoorne J, Hoffman I, Mielants H, Verbruggen G, Elewaut D. Sensitivity and specificity of criteria for spondyloarthritis in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis as well as their characteristics. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:870–6.
- Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002;29:1520–30.
- Prutki M, Tambic Bukovac L, Jelusic M, Potocki K, Kralik M, Malcic I. Retrospective study of juvenile spondylarthropathies in Croatia over the last 11 years. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26:693–9.
- Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol*. 1996; 23:1968–74.
- Malleon PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric

- Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol.* 1996;23:1981–7.
26. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol.* 1996;23:1975–80.
 27. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P i sur. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1974–84.
 28. Harjacek M, Lamot L, Bukovac L, Vidovic M, Joss R. Juvenile Spondyloarthritis. U: Harjacek M, ur. *Challenges in Rheumatology: InTech*; 2011. str. 89–128.
 29. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM i sur. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1307–12.
 30. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. A short-term follow-up of enthesitis and arthritis in the active phase of juvenile onset spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:727–31.
 31. Alvarez-Madrid C, Merino R, De Inocencio J, Garcia-Consuera J. Tarsitis as an initial manifestation of juvenile spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:691–4.
 32. Cimaz R. *Pediatrics in systemic autoimmune diseases.* Boston, MA: Elsevier; 2007.
 33. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Cassis N i sur. Genuine ankylosing spondylitis in children: a case-control study of patients with early definite disease according to adult onset criteria. *J Rheumatol.* 1996;23:2140–7.
 34. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol.* 2008;1:364–71.
 35. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M, Proot F. Late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis: relation to gut inflammation. *J Rheumatol.* 1987;14:459–65.
 36. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C i sur. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy—a prospective study. *J Rheumatol.* 1993;20:1567–72.
 37. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M. Repeat ileocolonoscopy in reactive arthritis. *J Rheumatol.* 1987;14:456–8.
 38. Harjacek M, Margetic T, Kerhin-Brkljacic V, Martinez N, Grubic Z. HLA-B*27/HLA-B*07 in combination with D6S273-134 allele is associated with increased susceptibility to juvenile spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:498–504.
 39. Breban M, Costantino F, Andre C, Chiochia G, Garchon HJ. Revisiting MHC genes in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:516.
 40. Poznanski AK. Radiological approaches to pediatric joint disease. *J Rheumatol. Suppl* 1992;33:78–93.
 41. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondyloarthropathies. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1007–19.
 42. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K i sur. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1433–40.
 43. Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist: IX. Ultrasound imaging in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:349–53.
 44. Weiss PF, Chauvin NA, Klink AJ i sur. Detection of enthesitis in children with enthesitis-related arthritis: dolorimetry compared to ultrasonography. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:218–27.
 45. Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E i sur. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF-alpha antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:578–82.
 46. Weber U, Maksymowych WP. Sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging for axial spondyloarthritis. *Am J Med Sci.* 2011;341:272–7.
 47. Eshed I, Bollow M, McGonagle DG i sur. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1553–9.
 48. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i97–103.
 49. Schueller-Weidekamm C, Mascarenhas VV, Sudol-Szopinska I i sur. Imaging and interpretation of axial spondylarthritis: the radiologist's perspective—consensus of the Arthritis Subcommittee of the ESSR. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2014;18:265–79.
 50. Stoll ML, Punaro M, Patel AS. Fecal calprotectin in children with the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2274–5.
 51. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. *Textbook of pediatric rheumatology.* 7. izd: Elsevier; 2016.
 52. Altaf F, Heran MK, Wilson LF. Back pain in children and adolescents. *Bone Joint J.* 2014;96-B:717–23.
 53. Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:17.
 54. Lamot L, Bukovac LT, Vidovic M, Frleta M, Harjacek M. The 'head-to-head' comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:131–9.
 55. Vidovic M, Perica M, Lamot L, Zaninovic M, Tambic Bukovac L, Harjacek M. PRoS-FINAL-2074: The role of the probiotic VSL-3 as adjuvant therapy in patients with undifferentiated spondyloarthritis (ERA). *Pediatric Rheumatology Online J.* 2013;11(Suppl 2):P86.
 56. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG i sur. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:465–82.
 57. Melis L, Elewaut D. Progress in spondylarthritis. Immunopathogenesis of spondyloarthritis: which cells drive disease? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:233.
 58. Lamot L, Borovecki F, Tambic Bukovac L i sur. Aberrant expression of shared master-key genes contributes to the immunopathogenesis in patients with juvenile spondyloarthritis. *PLoS One.* 2014;9:e115416.
 59. Lamot L. *Poremećaji genskoga izražaja u bolesnika s juvenilnim seronegativnim spondiloartropatijama.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2014.

AUTOIMUNOST I IMUNODEFICIJENCIJE

AUTOIMMUNITY AND IMMUNODEFICIENCIES

Alenka Gagro

Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel.: 01 / 4600-144; faks: 01 / 4600-160

e-mail: alenka.gagro@gmail.com

Primljeno: 16. rujna 2016.

Prihvaćeno: 20. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Sindromi imunodeficijencije – klasifikacija, komplikacije, dijagnoza, genetika, imunologija, liječenje; Autoimunosne bolesti – etiologija, imunologija; Infekcija – etiologija, imunologija, biološko liječenje

SAŽETAK. Zajedničko obilježje patogeneze autoimunosnih bolesti i primarnih imunodeficijencija (PID) jest poremećaj imunostava. Tradicionalno se većina autoimunosnih bolesti smatrala poligeniski uvjetovanima, no u posljednjih desetak godina otkriveno je da i mutacije pojedinačnih gena za različite čimbenike ključne za funkciju imunostava mogu dovesti do različitih autoimunosnih manifestacija. Tim spoznajama otvoren je novi način razmišljanja o autoimunosnim bolestima i njihovom preklapanju s primarnim imunodeficijencijama. Način kako poremećaj jednoga gena dovodi do nastanka autoimunosne bolesti nije za svaki od njih poznat, a valja vidjeti i postoji li preklapanje autoimunosnih bolesti s imunodeficijencijom. Cilj je ovoga kratkog preglednog članka opisati učestalost, kliničku prezentaciju i moguće mehanizme autoimunosnih manifestacija u bolesnika s primarnim imunodeficijencijama koji mogu biti korisni za reumatologe.

KEYWORDS: Immunologic deficiency syndromes – classification, complications, diagnosis, genetics, immunology, therapy; Autoimmune diseases – etiology, immunology; Infection – etiology, immunology; Biological therapy

ABSTRACT. Autoimmune diseases and primary immunodeficiencies share a common pathogenesis characterized by dysregulation of immunity. Although most autoimmune diseases show a polygenic inheritance pattern, it has been shown that monogenic defects of various immune system components could lead to autoimmunity as well. These findings have opened a new pathway for understanding the development of autoimmune diseases and the overlap between immunodeficiency and autoimmunity. The mechanism of how a single gene defect leads to autoimmunity is not completely known. The purpose of this clinically-oriented review is to describe the incidence, clinical presentation, and possible mechanisms of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies relevant to rheumatologists.

Ključne spoznaje o primarnim imunodeficijencijama

Primarne imunodeficijencije grupa su s više od 300 različitih rijetkih, kroničnih poremećaja u kojima postoji nedostatak neke sastavnice imunostava i/ili ih obilježava poremećaj njegove funkcije.¹ Uobičajeno se smatra da su primarne imunodeficijencije bolesti koje se pretežno manifestiraju u djetinjstvu pa su tako i primarni interes pedijatarata. I to se stajalište danas mijenja budući da se primarne imunodeficijencije mogu manifestirati i kasnije u životu.²

Bolesnike s primarnim imunodeficijencijama mogu prvi put vidjeti liječnici različitih specijalnosti pa je bilo ključno klasifikaciju tih poremećaja učiniti primjerenijom svakodnevnoj kliničkoj praksi. U tu svrhu

klasifikacija PID-a sada se temelji na sličnoj patogenezi čime se nastoji olakšati njihovo prepoznavanje. Odbor eksperata Međunarodnog udruženja imunoloških društava (engl. *International Union of Immunological Societies – IUIS*) svake dvije godine usuglašava i donosi novu klasifikaciju primarnih imunodeficijencija. Počevši od 2013. godine, Odbor eksperata IUIS-a u klasifikaciji daje i ključne nalaze prema kojima bi kliničar trebao posumnjati na PID.

Posljednja takva klasifikacija objavljena je 2015. godine i prema njoj postoji devet različitih grupa primarnih imunodeficijencija:

1. Kombinirane T i B-imunodeficijencije (ID)
2. Sindromi s ID-om
3. Poremećaji antitijela

TABLICA 1. Kratki prikaz obilježja PID-a ovisno o vrsti poremećaja imunostne sastavnice (prema referenciji br. 7)
 TABLE 1. Summary of PID characteristics depending on the type of immune compartment defect (according to Reference 7)

KOMPLEMENT	FAGOCITI	B-LIMFOCITI	T-LIMFOCITI
Infekcije			
C1–C4 Ponavljane invazivne infekcije (npr. sepse) inkapsuliranim bakterijama (npr. pneumokok) C5–C9 Ponavljane invazivne infekcije uzrokovane meningokokom	Ponavljane infekcije kože i mekih česti Ponavljane infekcije s katalaza+ bakterijama Omfalitis, odgođeno cijeljenje i otpadanje pupkovine	Ponavljane bakterijske infekcije dišnih putova Ponavljani infekcijski enteritis (kriptosporidij, <i>Giardia</i> , enterovirus)	Ponavljane teške virusne infekcije (CMV, EBV, herpes simpleks virus itd.) Ponavljane teške infekcije gljivama (<i>Candida</i>) Infekcija s <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Autoimunost			
SLE Glomerulonefritis (sličan lupusnom nefritisu)	Diskoidni lupus (u nositelja mutacije za X-vezani CGD)	Autoimunosna hemolitička anemija Autoimunosna trombocitopenija Upalna bolest crijeva	Autoimunosna hemolitička anemija Autoimunosna trombocitopenija Enteropatija, dijareja, dermatitis, teški ekcem
Testovi probira			
Broj: koncentracije C2, C3 i C4 Funkcija: CH50	Broj: KKS, apsolutni broj neutrofila Funkcija: ekspresija CD18, respiracijski prasak	Broj: KKS, apsolutni broj limfocita, IgG, IgM, IgA, imunofenotipizacija periferne krvi (broj T i B-limfocita te NK-stanica) Funkcija: titar protutijela na cjepiva (tetanus, pneumokok)	Broj: KKS, apsolutni broj limfocita, Numbers: CBC with differential, imunofenotipizacija periferne krvi Funkcija: test limfocitne proliferacije mitogenicima

4. Bolesti kao posljedica imunostne disregulacije
5. Prirođeni poremećaji fagocita (broja i/ili funkcije)
6. Poremećaji nespecifične imunosti
7. Autoinflamatorne bolesti
8. Deficit komplementa
9. Fenokopije primarnih imunodeficijencija.³

Ključne spoznaje o primarnim imunodeficijencijama za reumatologe

Iako nam se zbog naše edukacije i kliničkog iskustva čini da nije teško postaviti dijagnozu neke rijetke autoimunosne bolesti poput sistemskog eritemskog lupusa i sistemske sklerodermije, potrebno je podsjetiti da su te bolesti u djece, a tako i u odraslih, po svojoj incidenciji usporedive s većinom PID-a.^{4,5} Edukacija iz reumatologije koja uvijek obuhvaća i potrebu za dobrim poznavanjem imunologije čini se idealnom prednosti koja će omogućiti i prepoznavanje bolesnika u kojih je autoimunosna bolest zapravo manifestacija PID-a.

Većina kliničara s pravom povezuje PID s infekcijama koje mogu biti recidivne, teške ili uzrokovane neobičajnim i/ili oportunističkim uzročnicima.⁶ Neke od njih obilježava selektivna predispozicija određenim infekcijama, npr. mikobakterijama, humanim papiloma virusom, herpes simpleks virusom i citomegalovirusom. Identifikacija uzročnika pomaže pri izradi postupnika imunološke obrade jer je poznato da učinkovita obrana od određenih vrsta mikroorganizama ovisi o intaktnoj funkciji određene sastavnice imunostustava.

Tablica 1. prikazuje tipične infekcije u osoba s PID-om obilježenim poremećenim brojem ili funkcijom određene sastavnice imunostustava.⁷

Infekcijske komplikacije u bolesnika s autoimunosnom bolesti, osobito sistemskima te onima koje zahtijevaju imunomodulacijsku i/ili immunosupresivnu terapiju očekivane su. Tako npr. u sistemskom eritemskom lupusu rizik od teže infekcije ima trećina bolesnika, a u oko 30% uzrok mortaliteta tijekom prvih pet godina bolesti jesu infekcije.⁸

Preporuke za smanjenje infekcijskih komplikacija u takvih bolesnika uključuju cijepjenje (izbjegavanje cijepjenja protiv tuberkuloze, procjepljivanje u remisiji autoimunosne bolesti, izbjegavanje cijepjenja tijekom aktivne faze bolesti i procjepljivanje cjepivima izvan obveznog kalendara cijepjenja poput pneumokoknog svakih pet godina i procjepljivanje protiv HPV-a), određivanje serumskih imunoglobulina prije početka liječenja rituksimabom, test probira na latentnu tuberkulozu i profilaksa izoniazidom u onih s pozitivnim testom, primjenu nižih doza glukokortikosteroida (u pulsnoj terapiji, kao i sniženje doze prolongirane terapije glukokortikosteroidima na 5 mg/d.) i ciklofosfamida te davanje hidroklorokina svim bolesnicima s lupusom ako nemaju kontraindikacije.⁹

Iz navedenoga možemo zaključiti da vrsta infekcija u bolesnika s PID-om i onih koji imaju klasičnu, poligenetski uvjetovanu, autoimunosnu bolest može biti vrlo slična te u početku i neće upućivati da je u pozadini autoimunosne bolesti primarni poremećaj imunosti.

Autoimunosne manifestacije

Autoimunosne manifestacije u PID-u su česte, varijabilne prezentacije i obično s težom kliničkom prezentacijom te tijekom.^{7,10}

Autoimunost se najčešće nađe u PID-ima s nedostatkom antitijela, kao i poremećajima T-limfocita, fagocita te u deficitima komplementa.¹¹ Učestalost autoimunskih manifestacija u američkom registru PID-a iznosi 1 – 11%, a najčešće su autoimunosna hemolitička anemija, idiopatska (u ovom slučaju točnije bi je bilo nazvati imunom) trombocitopenična purpura i upalna bolest crijeva, dok je u francuskom registru PID-a incidencija autoimunskih bolesti i viša te iznosi 26% (A. Fischer, osobno priopćenje).¹¹ Oko 15% djece koja dolaze na pregled pedijatrijskim reumatolozima ima primarni poremećaj imunosti.¹²

Obnovljeni registar Europskog društva za primarne imunodeficijencije (engl. *European Society for Primary Immunodeficiencies* – ESID) sada također omogućuje upisivanje podataka o autoimunskim manifestacijama u PID-u pa se očekuje da će u skoroj budućnosti ti podaci biti poznati za sve zemlje koje sudjeluju u prikupljanju podataka.¹³

Mehanizmi u podlozi autoimunosne bolesti u PID-u

Slično sklonosti različitim vrstama infekcija, vrsta autoimunosnog poremećaja ovisit će o vrsti poremećaja imunosne sastavnice u određenom PID-u.

Napretkom medicine, a osobito razvojem učinkovitih antibiotika, povećanom dostupnosti supstitucijskih imunoglobulinskih pripravaka i unapređenjem transplantacijskog liječenja preživljenje bolesnika s PID-om danas je znatno bolje. U takvih bolesnika inicijalno nepoznato i zagonetno preklapanje PID-a i autoimunosti postajalo je sve jasnije premda još nije posve jasno zašto imunost, koji nije sposoban adekvatno reagirati na vanjske signale opasnosti (npr. neku bakteriju), istodobno pokreće imunoreakcije na vlastite antigene, što dovodi do nastanka autoimunosti.

Poremećaj prijenosa signala u PID-u može izmijeniti imunoreaktivnost te dovesti do urušaja centralne i periferne tolerancije na vlastite antigene, što se često ističe kao ključna osnova za nastanak autoimunosne bolesti. Međutim, urušaj tolerancije na vlastito nije univerzalno obilježje svih PID budući da se u nekima danas opisuju i drugi mehanizmi poput povećanog i višestrukog izlaganja mikrobnim antigenima zbog sklonosti infekcijama, poremećaja apoptoze, obilne proliferacije imunocita i poremećenog uklanjanja staničnog debrisa.^{14,15}

Slično sklonosti različitim vrstama infekcija, vrsta autoimunosnog poremećaja ovisit će o vrsti poremećaja imunosne sastavnice u određenom PID-u. Za sada se pretpostavlja da barem devet različitih patofizioloških putova može dovesti do autoimunosti, a to su: 1. limfopenija, 2. poremećaj apoptoze, 3. urušaj centralne tolerancije u timusu, 4. poremećaj periferne toleran-

cije, 5. poremećaj u interferonima tipa I, 6. nedostatak ranih komponenata komplementa, 7. poremećaj odstranjenja staničnog debrisa, 8. pretjerana aktivacija limfocita i 9. poremećaj funkcije i/ili nastanka B-limfocita.¹³ Tablica 2. prikazuje primjere opisanih mutacija gena za svaki od pretpostavljenih mehanizama nastanka autoimunosti, primjer PID-a koji je obilježen poremećajem opisane molekule, poznate imunosne poremećaje koji dovode do autoimunskih manifestacija, kao i najčešće posljedice imunskog poremećaja.¹³

Kako prepoznati bolesnika s PID-om u reumatološkoj ambulanti/na odjelu?

Kao i u svakom području kliničke medicine detaljna ciljana anamneza i pregled bolesnika osnova su za postavljanje sumnje da bolesnik ima primarni poremećaj imunosti u podlozi svojih tegoba koje inicijalno interpretira sam bolesnik, njegova obitelj ili drugi liječnici kao reumatološke. Sumnja da se bolesnik ipak razlikuje od drugih bolesnika sa sličnim tegobama trebala bi nas usmjeriti da razmišljamo i o PID-u. U većine bolesnika s težim poremećajem imunost sustava tegobe nastupaju rano u životu pa je tako vjerojatnost da će ih prvo pregledati pedijatrijski reumatolog veća. Anamneza svakako treba uključiti pitanja o učestalosti, vrsti i trajanju infekcija, njihovoj težini, odgovoru na terapiju, kao i potrebi za ponovnim davanjem antibiotika iv. Učestalije infekcije u bolesnika nego što je uobičajeno za dob i rizike kojima je izložen u svakidašnjem životu, infekcije neuobičajenim uzročnicima, osobito oportunističkima, teži tijek infekcija koje ponovo zahtijevaju intravensku primjenu antibiotika u bilo kojem vremenu tijekom života, komplikacije nekih uobičajeno samozlječivih virusnih infekcija (npr. vodenih kozica, infekcije virusom Epstein-Barr) svakako nam trebaju pobuditi sumnju na PID. Detaljna obiteljska anamneza treba uključiti pitanja postoje li u obitelji članovi sa sličnim tegobama kao u bolesnika, o povećanoj incidenciji teških ili ponavljanih infekcija u članova obitelji, smrti članova obitelji u ranoj životnoj dobi, i to osobito muškog spola budući da su za neke teške PID odgovorni geni koji se nalaze na X-kromosomu te pitanje o konsanguinitetu jer se brojne PID nasljeđuju autosomno recesivno. Tegobe bolesnika koje prepoznajemo kao autoimunosne prezentacije obično ne zahvaćaju samo jedan organ i pogoršavaju se tijekom života ili imaju atipičnu prezentaciju.⁷

U kliničkom pregledu treba posebno tragati za nalazima koji upućuju na PID.² Pothranjenost obično nastaje zbog ponavljanih infekcija pa treba odrediti indeks tjelesne mase, a za djecu i percentile za tjelesnu masu i visinu. Neki PID obilježeni su niskim rastom i promjenama skeleta poput sindroma displazije kose i hrskavice. Na koži treba tragati za znakovima ekcema

TABLICA 2. Primjeri opisanih mutacija gena za svaki od pretpostavljenih mehanizama nastanka autoimunosti u različitim PID s opisom imunološkog poremećaja i njegovih posljedica (prema referenciji br. 13)

TABLE 2. Examples of known gene mutations, immunologic findings and their consequences for each of the presumed mechanisms of autoimmunity in different PID (according to Reference 13)

Mehanizam	Primjer mutacije gena	Primjer PID-a	Imunosni poremećaj	Primjeri posljedica imunološkog poremećaja
Limfopenija	Mutacija u RAG	Teška kombinirana imunodefijencija (SCID)	↓ AIRE, nedostatak B-limfocita, ↑ BAFF, ↑ autoreaktivni T i B-limfociti	Različita autoantitijela na vlastite antigene i citokine
Poremećaj apoptoze	FAS	Autoimunostni limfoproliferativni sindrom (ALPS)	Limfoproliferacija	Autoimunostne citopenije
Urušaj centralne tolerancije u timusu	AIRE	Sindrom autoimunost-poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna displazija (APECED)	Poremećaj sazrijevanja i migracije timocita, poremećaj prezentacije autoantigena i diferencijacije epitelnih stanica u meduli timusa, autoantitijela na TH17-citokine (IL-22, IL-17A i IL-17F)	Različite endokrine autoimunostne bolesti, kandidijaza, kronični atrofični gastritis, perniciozna anemija, autoimunostni hepatitis, alopecija, vitiligo, keratokonjunktivitis, kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija, tubulointersticijski nefritis, autoimunostni bronhilitis
Poremećaj periferne tolerancije	FOXP3	Sindrom X-vezane imunodisregulacije, poliendokrinopatije i enteropatije (IPEX)	Izostanak razvoja regulacijskih T-limfocita	Autoimunostna enteropatija, šećerna bolest tipa I, citopenije, ekcem, alergija na hranu
Poremećaj u interferonima tipa I	STAT1	Poremećaj funkcije STAT1 (engl. <i>gain of function</i>)	Izostanak prijenosa signala za interferone	Sklonost infekcijama, osobito kandidijazi, različite autoimunostne bolesti (Mb Hashimoto, šećerna bolest tipa I, autoimunostni hepatitis, enteropatija, autoimunostne citopenije)
Nedostatak ranih komponenata komplementa	C1q	Nedostatak C1q	Poremećaj eliminacije imunokompleksa i ostataka apoptotskih stanica, urušaj tolerancije i razvoj autoreaktivnih T i B-limfocita	> 90%-tni rizik od pedijatrijskog SLE-a, anti-dsDNA-pozitivni
Poremećaj odstranjenja staničnog debrisa	Gen za tripeptidil peptidazu II	Evansov sindrom u djetinjstvu	Poremećaj glikolize u stanicama, ubrzana imunosenescencija	Autoimunostne citopenije, sklonost infekcijama
Pretjerana aktivacija limfocita	Aktivirajuća mutacija u delta-podjedinici fosfoinozid-3 kinaze (PI3K)	Poremećaj PI3K	Kompleksni sindrom imunodisregulacije	Limfoproliferacija, hipogamaglobulinemija, autoimunostne citopenije, bolest slična SLE-u s antifosfolipidnim antitijelima
Poremećaj citidinske deaminaze inducirane aktivacijom	AICDA	Hiper-IgM-sindrom	Poremećaj prekapčanja imunoglobulinskih gena	Ponavljane bakterijske infekcije, AIHA, ITP, artritis, Mb Crohn, SLE, ANA-pozitivni

i/ili eritrodermije (česti u sindromima poput sindroma Wiscott-Aldrich, Omenn i Netherton), za petehijama (sindrom Wiscott-Aldrich), urtikarijom (autoinflamatorne PID), angioedemom (npr. deficit inhibitora C1q), vaskulitisom (sindrom Wiscott-Aldrich, obična varijabilna imunodefijencija), alopecijom i oskudnim obrvama (APECED), vitiligom (čest u običnoj varijabilnoj imunodefijenciji), apscesima kože (sindrom hiper-IgE, kronična granulomatozna bolest), teleangiektazijama (sindrom ataksija-teleangiektazija), bradavicama (HPV-infekcija u sindromu WHIM), velikim ožiljcima na mjestu BCG-a ili za reaktivacijom

BCG-a s regionalnom limfadenopatijom ili bez nje (različite kombinirane imunodefijencije, PID povezane s povećanom primljivosti infekcija mikobakterijama). Korisno je pitati znoji li se bolesnik uredno (smanjeno znojenje obilježje je ektodermalne displazije). U kosi i obrvama treba tragati za sijedim vlasima u mlađih osoba (često u sindromu ataksija-teleangiektazija zbog prijevremene imunosenescencije), alopecijom (česta u običnoj varijabilnoj imunodefijenciji) i poremećajem pigmentacije kose (parcijalni albinizam u sindromu Chediak-Higashi). Ključno je pregledati i nokte te tragati za znakovima onihodistrofije i gljivič-

ne infekcije. Na očima treba tragati za konjunktivitisom (autoinflamatorne bolesti), periorbitalnim edemom (TRAPS), poremećajima pigmentacije šarenice (sindrom Chediak-Higashi) i teleangiektazijama. Također treba uočiti mikrocefaliju često praćenu neuro-motoričkim poremećajem te posumnjati na PID poput nijmegenskog sindroma. U usnoj šupljini treba dobro pregledati zube i tragati za displazijom i poremećajima cakline (APECED), ulkusima i gingivitisom (PID s poremećajem neutrofila), soorom (različite PID sa sklonošću kandidijazi), veličinom i izgledom tonzila (odsutne u agamaglobulinemiji, povećane ili odstranjene u običnoj varijabilnoj imunodeficijenciji). Oblik uške također je važan pa treba vidjeti ima li bolesnik tzv. znak tračnice, što može biti jedan od znakova za Di-Georgeov sindrom. Otokopski pregled može otkriti izmijenjen izgled i ožiljke bubnjača, što upućuje na ponavljane gnojne upale uha (npr. u agamaglobulinemiji). Izrazito maleni ili posve odsutni limfni čvorovi mogu uputiti na agamaglobulinemiju ili neke teške kombinirane imunodeficijencije, dok generalizirano povećani upućuju na velik broj različitih PID-a kao što su obična varijabilna imunodeficijencija, X-vezana limfoproliferativna bolest, autoimunostni limfoproliferativni sindrom i uz koje se obično nađe i splenomegalija. Srčani šum i/ili cijanoza nađu se u PID u sklopu kojih su česte prirodene srčane grješke (npr. DiGeorgeov sindrom). Patološki nalaz hropaca na plućima može pobuditi sumnju na bronhiektazije koje nastaju kao posljedica učestalih i perzistirajućih infekcija donjih dišnih putova (deficit antitijela, kronična granulomatozna bolest, sindrom hiper-IgE). Poremećaj razvoja slezene (bilo kao izolirana splenija ili u sklopu Ivemarkova sindroma) u bolesnika s učestalim i teškim bakterijskim infekcijama klinički neće biti uočljiva bez barem ultrazvuka abdomena koji onda treba napraviti i u prvih rođaka.

Vezano na anamnezu i klinički pregled, od moguće je koristiti pregledati svu dostupnu medicinsku dokumentaciju i tragati za odstupanjima u uobičajenim laboratorijskim nalazima poput npr. limfopenije u krvnoj slici pri pretragama učinjenim tijekom života. Poželjno je vidjeti i barem krvnu sliku u doba kada bolesnik nema ili nije imao tegoba ili se barem djelomično oporavio te tragati za odstupanjima koja bi mogla pomoći u postavljanju sumnje na PID. Tako npr. leukocitoza u odsutnosti infekcije može uputiti na PID s poremećajem molekula odgovornih za adherenciju leukocita (LAD).

Brojne imunološke testove koje i inače radimo u bolesnika koji dolaze na pregled u reumatološke ambulante možemo uspješno iskoristiti kao probirne testove u onih kod kojih posumnjamo na PID, a potom njihove rezultate interpretirati uzimajući u obzir i terapiju koju u tom trenutku bolesnik dobiva.

Testovi za ispitivanje imunostava tradicionalno se dijele na probirne i specijalizirane.¹⁶ U većine bolesnika nema potrebe za žurnim provjerama svih testova osim kada se sumnja na poremećaje imunostava poput teških kombiniranih imunodeficijencija koje su hitna stanja u imunologiji poput X-vezanog SCID-a. Većina probirnih testova nije skupa te se mogu učiniti i u zdravstvenim ustanovama poput domova zdravlja. U analizi kompletne krvne slike (KKS) potrebno je uvijek analizirati ne samo postotke stanica već i apsolutne brojeve. KKS nam omogućuje vidjeti ima li bolesnik neutropeniju (za one sa sumnjom na cikličku neutropeniju KKS treba odrediti 2 – 3 puta na tjedan tijekom mjesec dana), limfopeniju (za malo dijete do 2 godine $< 3 \times 10^9/L$; do 6. godine $< 1,5 \times 10^9/L$, a u starije djece i odraslih $< 1 \times 10^9/L$), eozinofiliju (česta npr. u Omennovu sindromu), anemiju te njezina obilježja (mikrocitna, anemija s povišenim MHC-om možda je hemolitička), kao i odrediti broj i veličinu trombocita (smanjen broj i malen volumen trombocita upućuju na Wiscott-Aldrichev sindrom). Važno je da u nekim teškim T-limfocitnim PID nema limfopenije u perifernoj krvnoj slici zbog oligoklonske ekspanzije autoreaktivnih T-limfocita (npr. u Omennovu sindromu). Ako se uz uobičajene automatizirane metode analize KKS-a hemocitometrom učini i razmaz, prisutnost Howell-Jollyjevih tjelešaca upućuje na aspleniju, a gigantskih granula u granulocitima na sindrom Chediak-Higashi. U bolesnika upućenih u reumatološke ambulante često će se učiniti i analiza komplementa osobito ako se sumnja na SLE, a značajno sniženi C3 ili C4 te CH50 mogu uputiti na PID obilježen deficitom tzv. ranih komponenata komplementa. Često se u obradi bolesnika sa sumnjom na reumatološku bolest inicijalno radi samo elektroforeza serumskih proteina, no uz taj test poželjno bi bilo učiniti barem analizu IgM, IgG i IgA, a u onih koji imaju apscese, ponavljane bakterijske infekcije, alergijske manifestacije i ukupni IgE (važno za sindrome obilježene izrazito povišenim IgE poput hiper-IgE-sindroma). Hipergamaglobulinemija koju često vidimo u nekim reumatološkim bolestima može se naći i u PID obilježenim imunodisregulacijom poput autoimunostnoga limfoproliferativnog sindroma i njemu sličnih PID-a.¹⁷ Selektivni nedostatak IgA najčešći je poremećaj od svih deficita imunoglobulina u ljudi te premda i do 70% osoba nema znatnijih tegoba, dobro je poznat rizik takvih osoba od razvoja autoimunostnih bolesti.¹⁸

U bolesnika koji se prezentiraju periodičkim vrućicama različita trajanja korisno je uz IgA odrediti i serumski IgD. Povišeni IgD najčešće vidimo u hiper-IgD-sindromu, no i druge autoinflamatorne bolesti koje također ubrajamo u PID poput TRAPS-a mogu imati povišen IgD. Pravilo je da obično takvi bolesnici imaju i povišen IgA.¹⁹

Svaka daljnja laboratorijska obrada sumnje na PID, osobito onaj s limfopenijom ili koji upućuje na teže poremećaje T-limfocita ili kombinirane PID podrazumijeva i isključenje infekcije HIV-om. Ako anamneza, nalaz u statusu i/ili dosadašnja laboratorijska obrada upućuju na poremećaj B-limfocita, potrebno je ispitati potklase IgG, osobito u onih koji imaju i snižen IgA. Nadalje, korisno je odrediti i razinu protutijela na dvije vrste antigena, ovisne o timusu i neovisne o njemu. Prve testiramo određivanjem antitijela na neka cjepiva koja sadržavaju antigene ovisne o timusu poput tetanusa, a druge mjereći protutijela na polisaharidne antigene poput onih na krvne grupe (izohemaglutinini, osim u osoba s krvnom grupom AB, što je korisno za bolesnike s običnom varijabilnom imunodeficijencijom koji često imaju snižen i IgM), i na pneumokoke (mjere se IgG na polisaharidne antigene te bakterije, no taj se test za sada ne može rutinski obaviti u našoj zemlji).¹⁶

Napredniji odnosno specijalizirani imunološki testovi ispituju zastupljenost pojedinih vrsta limfocita u perifernoj krvi protočnom citometrijom i njihovu funkciju.²⁰

Osnovnom analizom protočne citometrije određujemo postotak T-limfocita i dvije glavne podgrupe, pomoćničkih i citotoksičnih, NK-stanica i B-limfocita. Proširena analiza na protočnom citometru omogućuje ciljano ispitivanje određene podgrupe imunocita (npr. različite podvrste B-limfocita u običnoj varijabilnoj imunodeficijenciji ovisno o kombinaciji biljega koji govore za memorijske B-limfocite i one u kojima je nastupilo prekapćanje imunoglobulinskih gena; dvostruko negativne CD4⁻CD8⁻ T-limfocite u autoimunom limfoproliferativnom sindromu; FoxP3⁺ T-limfocite u sindromu IPEX) ili ekspresiju nekih molekula (npr. perforina za familijarni hemofagocitni sindrom, CD18 na granulocitima u sindromu poremećaja adhezije leukocita).

Funkcionalni testovi dostupni u našoj zemlji jesu test limfocitne aktivacije mitogenicima, analiza NK-aktivnosti, fagocitoza i respiracijski prasak, a uvijek ih treba analizirati zajedno s drugim nalazima jer ti testovi ne moraju uvijek nužno uputiti na primarni poremećaj imunosti.

Najčešći pristup za dijagnozu neke PID temeljen je na prepoznavanju kliničkog fenotipa i opisanih laboratorijskih metoda, nakon kojeg slijedi postavljanje indikacije za sekvencioniranje jednog ili više gena kandidata za PID na kojem je ostavljena sumnja. Taj je pristup obično dugotrajan, skup, a katkad i neuspješan. Genetička analiza PID-a nije uvijek informativna budući da se za neke PID ne zna uzročni gen, a za neke ne postoji značajna korelacija između fenotipa i genotipa. Načelno, kod svake osobe koja ima sumnju na teži poremećaj imunosti koju nije moguće stabilizirati bez

vrlo diferentne terapije poput transplantacije koštane srži uvijek nastojimo racionalno postaviti indikaciju za genetičku analizu koju smatramo potrebnom za tzv. definitivnu dijagnozu PID-a. U novije vrijeme genetska se dijagnoza PID-a postavlja naprednim metodama sekvencioniranja (engl. *next generation sequencing* – NGS) kao probirne metode koja omogućuje analizu velikog broja gena i pomaže osobito u onih s atipičnom prezentacijom PID-a, kao i u bolesnika u kojih su prethodne analize pojedinačnih gena bile neinformativne.²¹

„Reumatološka“ terapija za primarne imunodeficijencije

Pristup liječenju PID-a najčešće je onaj u kojem se nastoji ispraviti poremećena sastavnica imunostava. Rano prepoznavanje i liječenje infekcija, a u nekih bolesnika i njihovu profilaksu te supstitucijsku terapiju imunoglobulinima najčešće primjenjujemo u kliničkoj praksi. Međutim, u nekim PID manifestacije bolesti liječe se lijekovima s kojima reumatolozi obično imaju i najviše iskustva kao što su biološki lijekovi. Tablica 3. prikazuje primjere gdje se biološka terapija primjenjuje u primarnim imunodeficijencijama.^{22–24}

TABLICA 3. Primjeri moguće primjene biološke terapije u primarnim imunodeficijencijama (prema referencijama br. 22–24)

TABLE 3. Examples of therapy with biological drugs in primary immunodeficiencies (according to References 22–24)

Biološka terapija	PID	Razlog
etanercept	Obična varijabilna imunodeficijencija	Kožni granulomi
rituksimab	Obična varijabilna imunodeficijencija	Autoimunosne citopenije
anakinra	X-vezana kronična granulomatozna bolest	kolitis, promjene na plućima

Zaključak

Dobro poznavanje primarnih poremećaja imunostava koji se mogu osim najčešćih infekcijskih manifestacija prezentirati i kao autoimunosna bolest važno je za pravilno liječenje tih bolesnika. Premda naizgled zvuči i kontradiktorno, autoimunosne manifestacije potrebno je liječiti imunosupresivnom i imunomodulacijskom terapijom s kojom reumatolozi imaju najviše iskustva. Također se očekuje da će u skoroj budućnosti razumijevanje patomehanizama kojima pojedinačni genski poremećaji dovode do nastanka autoimunosti omogućiti i razvoj novih terapija za autoimunosne bolesti koje sada ne smatramo izlječivima.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

LITERATURA

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A i sur. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35:696–726.
2. Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadinejad P, Mirminachi B, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:289–302.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W i sur. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2015;35:727–38.
4. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:599–623.
5. Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol.* 2016;183:403–6.
6. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:E7128–37.
7. Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:731–52.
8. Cervera R, Khamashta MA, Font J i sur. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:299–308.
9. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013;22:1286–94.
10. Grimbacher B, Warnatz K, Yong PF, Korganow AS, Peter HH. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:3–17.
11. Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:570–8.
12. Barsalou J, Saint-Cyr C, Drouin E i sur. High prevalence of primary immune deficiencies in children with autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:125–30.
13. Grimbacher B; ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol.* 2014;178 Suppl 1:18–20.
14. Torgerson TR. Immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:493–507.
15. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Newly recognized Mendelian disorders with rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:511–9.
16. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46:154–68.
17. Samson M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine.* 2011;78:241–5.
18. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:163–77.
19. Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol.* 2015;37:371–6.
20. O’Gorman MR, Zollett J, Bensen N. Flow cytometry assays in primary immunodeficiency diseases. *Methods Mol Biol.* 2011;699:317–35.
21. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med.* 2014;211:2137–49.
22. Lin JH, Liebhaber M, Roberts RL, Dyer Z, Stiehm ER. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:878–82.
23. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C i sur. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol.* 2011;155:498–508.
24. de Luca A, Smeekens SP, Casagrande A i sur. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:3526–31.

OSOBITOSTI RADIOLOŠKIH PRETRAGA U DJEČJOJ DOBI

RADIOLOGICAL FEATURES IN PEDIATRIC IMAGING

Kristina Potočki, Dubravko Bajramović

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Kristina Potočki, dr. med.

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

KBC Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

tel.: 01 2388455

e-mail: kristina.potocki@mef.hr

Primljeno: 9. rujna 2016.

Prihvaćeno: 27. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Juvenilni artritis – klasifikacija, patologija, radiografija, ultrasonografija; Dijagnostički slikovni prikaz – metode; Magnetska rezonancija; Računalna tomografija; Zglobovi – patologija; Sinovijalna membrana – patologija; Zglobna hrskavica – patologija; Djeca

SAŽETAK. Juvenilni idiopatski artritis (JIA) autoimunosna je bolest koja se javlja u dječjoj dobi prije navršene 16. godine života i najčešća je reumatska bolest u pedijatrijskoj populaciji s procijenjenom prevalencijom od 2 do 20, a incidencijom od 16 do 150 na 100.000 djece. Definira se kao upala jednog ili više zglobova koja traje najmanje 6 tjedana u kontinuitetu. JIA je ponajprije klinička dijagnoza koja se nadopunjuje nalazima laboratorijske i radiološke obrade radi što ranijeg postavljanja dijagnoze, procjene proširenosti bolesti, praćenja tijeka bolesti i odgovora na primijenjenu terapiju. Vrijedeća ILAR-ova (iz engl. *International League of Associations for Rheumatology*) klasifikacija definira osam različitih tipova bolesti.

KEYWORDS: Arthritis, juvenile – classification, pathology, radiography, ultrasonography; Diagnostic imaging – methods; Magnetic resonance imaging; Tomography, X-ray computed; Joints – pathology; Synovial membrane – pathology; Cartilage, articular – pathology; Child

ABSTRACT. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an autoimmune disease usually occurring in children before the age of 16. As one of the most prevalent rheumatic diseases in the pediatric population, with an estimated prevalence of 2 to 20 and an incidence of 16 to 150 per 100,000 children, it is defined as an inflammation of one or more joints, with a duration of 6 weeks minimum. JIA is primarily diagnosed clinically, confirmed by laboratory and radiological findings, with the goal of early detection and assessment of the spread and progress of the disease as well as the response to medication. The current International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification defines eight types of arthritis.

Radiološke pretrage u reumatskim bolestima

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) heterogena je grupa bolesnih stanja nepoznate etiologije, koja obuhvaća sistemski tip, oligoartikularni tip, poliartikularni RF-pozitivan i poliartikularni RF-negativan tip artritisa te artritis pridružen entezitisu, juvenilni psorijatični artritis i druge artritise.¹

Grupa drugi artritisi sadržava bolesti koje ne zadovoljavaju kriterije za uključivanje u neki od preostalih tipova JIA.

Važno je znati o kojem se tipu bolesti radi jer je poznato da u polovine kvalitetno liječenih bolesnika postoji artritis i 10 godina nakon dijagnoze, uz znatne zglobne promjene i deformitete.²⁻⁶

Oligoartikularni tip juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA)

Najčešće se manifestira nesimetričnim upalnim promjenama velikih zglobova, obično nožnih; češće zahvaća koljenski zglob, gležanj, ali i lakatni zglob.

Poliartikularni tip JIA

Najčešće su zahvaćeni veliki zglobovi, a od malih zglobova promjene se vide na šakama, stopalima, vratnoj kralježnici i temporomandibularnim zglobovima.

Sistemski tip JIA

Oblik je bolesti gdje se uz artritis koji je uglavnom simetričan i poliartikularan javlja i vrućica trajanja 2 tjedna, praćena osipom.

Psorijatični artritis

Uz artritis mora biti i psorijatični osip. Ako nema osipa, uz artritis se moraju diferencirati daktilitis ili psorijatične promjene nokta ili pak pozitivna obiteljska anamneza.

Artritis pridružen entezitisu – ERA

Obuhvaća nediferencirane spondiloartropatije i juvenilni ankilozantni spondilitis. U tu se grupu ne ubrajaju artritis povezan s crijevnim bolestima i reaktivni artritis.

Bolest je karakterizirana prisutnošću artritisa i entezitisa. Započinje kao simetrični artritis velikih zglobova donjih ekstremiteta uz entezitis obično hvatišta Ahilove tetive i plantarne aponeuroze, često zahvaća kuk, sakroilijakalne zglobove i kralježnicu.

Drugi artritis

Obuhvaćaju bolesnike koji ne zadovoljavaju kriterije za preostale tipove JIA ili one koji ispunjavaju kriterije za više različitih podtipova JIA.

Nekadašnja klinička praksa uglavnom se oslanjala na radiološke nalaze konvencionalne radiografije, no rendgenogramima se ne mogu prikazati znakovi ranog, akutnog upalnog oštećenja poput sinovitisa, edema koštane srži ili početnih erozivnih promjena.^{7,8}

Uporaba novih i učinkovitijih lijekova u sve ranijoj fazi bolesti unaprijedila je terapijski učinak u mnogih bolesnika s JIA, ali i pokazala važnost rane i pravilne dijagnoze, odnosno ispravne kategorizacije bolesti. Istraživanja na odraslim bolesnicima i djeci oboljeloj od upalne bolesti pokazala su da upala zgloba može proći klinički nezapaženo, što utječe na klasifikaciju i terapijski postupak.⁹ Time su na važnosti dobile novije dijagnostičke metode, poput ultrazvučnog (UZ) pregleda ili magnetske rezonancije (MR) kako bi se omogućila detekcija upalnih promjena u ranoj akutnoj fazi.

Unatoč ovisnosti o onom koji pregledava te subjektivnosti pri izvođenju pretrage pravilna uporaba UZ-a omogućuje dobar prikaz promjena zglobne hrskavice i sinovije, zglobnog izljeva te promjena u položaju i izgledu tetiva. Pretraga je jednostavna, dostupna i jeftina, nema ionizirajućeg zračenja, može se iskoristiti za procjenu više zglobova tijekom inicijalnog i kontrolnih pregleda te omogućuje brzu korelaciju s kliničkim nalazom. Pretraga se može ponavljati jer za sada nema poznate štetnosti. Može se izvoditi i tijekom aktivnog ili pasivnog pokreta, što može biti korisno u analizi lezije i načinu njezina ponašanja pri pokretu. Tako ćemo pokazati luksaciju tetive ili živca ili pak jednostavno pokazati znakove tenosinovitisa.

Sinovija je u zglobovima zdrave djece vrlo tanka i teško se analizira UZ pregledom, dok je u bolesnika s upalnom bolešću zadebljana i pokazuje pojačanu vaskularizaciju uporabom osnaženog i obojenog doplera

(prisutnost doplerskog signala).⁹ Dosadašnja istraživanja pokazala su da prisutnost doplerskog signala značajno korelira s kliničkim nalazom sinovitisa.¹¹ Postoje razlike između rezultata kliničkog i UZ pregleda u procjeni upalne zahvaćenosti zglobova bolesnika s JIA; UZ pregled pruža više podataka u procjeni aktivnosti bolesti od kliničkog pregleda.^{9,12-14} Za lakše praćenje predložene su definicije patoloških promjena detektibilnih UZ-om u bolesnika s upalnim artritismom.¹⁵

Kako bi se izjednačila primjena ultrazvuka u obradi bolesnika s upalnim artritismom, radna skupina OMERACT 7 izradila je temeljem pregleda dostupne literature definicije patoloških promjena koje se mogu prikazati ultrazvukom u bolesnika s upalnim artritismom. Erozijom se označava intraartikularni prekid kortikalisa vidljiv u dvije međusobno okomite ravnine.

Sinovijalna tekućina definira se kao hipoehogena ili anehogena (u odnosu prema supkutanoj masti) intraartikularna tvorba koja je kompresivna, pomiče se pritiskom sonde, no primjenom obojenog (*color*) doplera (CD) ne pokazuje znakove vaskularizacije.

Za razliku od sinovijalne tekućine hipertrofija sinovije prikazuje se kao hipoehogeno intraartikularno tkivo koje je slabo kompresibilno i može pokazivati znakove vaskularizacije primjenom CD-a.

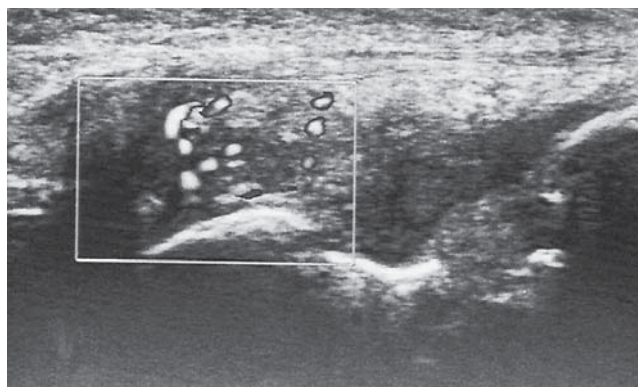
Definicija tenosinovitisa označava anehogeno zadebljano tkivo s tekućinom u tetivnoj ovojnici ili bez nje, koje se vidi u dvije ravnine i može pokazivati znakove pojačane vaskularizacije primjenom CD-a.

Entezopatija se definira kao hipoehogenost (gubitak normalne fibrilarne građe) i/ili zadebljanje tetive ili ligamenta na hvatištu koje može sadržavati sitne hiper ehogene areale koji odgovaraju kalcifikatima. Promjena se vidi u dvije ravnine i može pokazivati znakove pojačane vaskularizacije uz promjene na hvatištu u smislu erozija ili koštanih apozicija. Rezultati gotovo svih istraživanja za procjenu aktivnosti bolesti uporabom UZ-a temeljeni su na nalazima pregleda perifernih zglobova poput koljena, gležnjeva i malih zglobova šaka i stopala, koji su najčešće zahvaćeni u JIA.

UZ-om se može pratiti održanost ligamenata i tetiva, koji u slučaju ozljede jednako mogu biti uzrok otekline, a prikazat ćemo i okolnu muskulaturu, eventualnu rupturu mišića s izljevom, što može biti uzrok otoka i boli. Izljev dokazan ultrazvukom možemo razlikovati kao rijetki tekući sadržaj, gnoj ili pak hematoma u organizaciji (slika 1.). Moguće je u tijeku pretrage učiniti dijagnostičku, a potom i terapijsku punkciju, aspiraciju ili aplikaciju lijeka.

UZ-om se dobro analizira artikulirajuća hrskavica kao anehogena struktura glatkih obrisa uz konturu kosti. Ovisno o dobi različite je debljine, a u akutnoj je upali edematozna.

Promjene se moraju dokumentirati u dvije ravnine, linearnom sondom visoke frekvencije (10 – 18 MHz).



SLIKA 1. UZ zapešća – hipertrofija sinovije u dorzalnom recesusu šake, a pri osnaženome doplerskom pregledu vidi se hiperemija sinovije

FIGURE 1 US of wrist – synovial hypertrophy in dorsal recess of fist; synovial hyperemia can be seen on Power Doppler

U pregledu zgloba važno je vidjeti radi li se o aktivnoj upali, jesu li prisutni sinovitis i sinovijalna hipertrofija, zglobni izljev, tenosinovitis i periartikularne upale poput entezitisa, periostitisa i koštanih erozija.

Edem medularne kosti ne može se analizirati UZ-om, ali se analizira MR-om i važan je parametar upale.

Upalna bolest mijenja sve strukture zgloba, meka tkiva, sinoviju, hrskavicu i kost, promjene ovise o trajanju bolesti, o njezinom intenzitetu i dobi bolesnika.

S dužim trajanjem bolesti veći je opseg promjena. Bolešću su zahvaćene tetive, ligamenti, a u konačnici nastanu znatne promjene na zglobnim tijelima i kostima.

Sinovijalni zglob sastoji se od epifize, artikulirajućeg okrajka kosti, zglobne hrskavice, zglobne kapsule i zglobne tekućine, što zajedno s mišićima, tetivama i ligamentima formira anatomsku jedinicu – zglob. Artikulirajući dio zgloba od hijaline je hrskavice i prehranjuje se difuzijom iz zglobne tekućine. Zdrava zglobna hrskavica je elastična, glatka i čvrsta, apsorbira silu koja djeluje na zglob u njegovoj funkciji.

Zglobna kapsula ograničava prostor zgloba, sastoji se od vanjskog sloja kolagenih vezivnih stanica ili fibrozne kapsule te unutarnjega sinovijalnog sloja ili sinovijalne membrane.

Sinovijalni sloj prekriva sve zglobne koštane strukture osim dijela artikulirajuće hrskavice. Sinovijalna tekućina omogućuje „klizanje” zglobnih tijela. Pregledom zgloba analiziramo položaje zglobnih tijela, a pregledom aksijalnog skeleta promjene u položaju i izgledu kralježnice. Zglobni prostor može biti širi ili uži od očekivanoga i to cijelom površinom zgloba ili na određenom dijelu zglobnog prostora. Artikulirajući okrajak kosti može biti promijenjena morfološkog izgleda, i to zbog erozija u sklopu upale, destruktivnih promjena u sklopu ozljede ili uznapredovale upalne bolesti, koje pak mogu biti specifične ili nespecifične etiologije ili je uznapredovala reumatska upalna bolest.



SLIKA 2. Snimka šaka naglašene paraartikularne osteoporoze s razlikom u mineralizaciji. Reducirane su epifizne ploče distalnog radijusa obostrano. Zadebljana su meka tkiva RC zglobova, jače desno, drugog MCP zgloba desne šake te trećeg i petog lijeve šake. Neoštro konturirane epifizne ploče PIP zglobova desno

FIGURE 2 Image of both hands with paraarticular difference in mineralization. Epiphyseal plates of distal radius are reduced on both sides. Soft tissues of RC joints (more pronounced on the right side), the second MCP joint of the right hand, and the third and fifth MCP joints of the left hand are thickened. Epiphyseal plates of PIP joints on the right have blurry contours.

Takva su stanja obično praćena osteoporozom. Promjene prvo zahvate artikulirajuću površinu, a potom i suphondralnu kost. Mijenja se širina intraartikularnog prostora ovisno o dimenziji – debljini hrskavice. Mijenja se i širina hrskavice epifizne ploče, što kod upale dovodi do njezina zatvaranja koje može biti uranjeno kao znak ubrzanog sazrijevanja. Ubrzano zatvaranje epifizne ploče skraćuje ekstremitet i dovodi do deformacije (slika 2.).

Osim erozija razvijaju se i koštane apozicije – proliferativne promjene – i one su obično na hvatištu ligamenata i tetiva. Na aksijalnom skeletu takve apozicije mogu biti na trupovima kralježaka praćene suphondralnom sklerozom pokrovnih ploha. Formiraju se osteofiti ili sindezmofti, što je uz kalcifikacije i osifikacije tetiva, ligamenata i njihovih hvatišta karakterističan nalaz koji vidimo u seronegativnih spondiloartritisa.

Radiološki nalaz koštanih erozija, suženje zglobnog prostora uvjetovano destrukcijom hrskavice te poremećaj u rastu ireverzibilne su promjene koje nastaju u uznapredovalej bolesti. Važno je stoga pravodobnom i ranom primjenom lijekova spriječiti nastajanje destruktivnih lezija hrskavice.

Navedeno je da prvi pregled nakon temeljitoga kliničkog pregleda treba biti pretraga ultrazvukom. To je metoda koja pruža mnogo informacija, s malo štetnog djelovanja jer nema ionizirajućeg zračenja. No nakon dolaska djeteta u ambulantu redovito se učini klasična

radiološka obrada oslikavanjem kostiju i zglobova, u najmanje dvije projekcije. Takva obrada isključuje ozljedu i tumorski koštani proces koji može jednako stvarati otok, crvenilo, ograničenu funkciju i bol.

Digitalna radiografija u znatnoj je prednosti prema standardnoj, klasičnoj radiološkoj obradi, zbog mogućnosti promjene intenziteta sivila i sjena, ovisno o tome želimo li prikazati kosti ili meka tkiva, a to je moguće bez dodatnog zračenja bolesnika.

Tomosinteza (slika 3.) novija je metoda važna i korisna posebice za analizu koštanih dijelova koje je zbog efekta sumacije na standardnoj rendgenskoj snimci teško analizirati. Tomosintezaom je potrebno snimiti veći broj snimaka za kvalitetne rekonstrukcije. Doza zračenja tri je puta viša u usporedbi s konvencionalnom radiološkom obradom, ali uspoređujući s CT-om, doza je kod tomosinteze i do 30 puta niža. Primjerice, doza zračenja za konvencionalnu snimku torakalnih organa iznosi oko 0,04 mSv, za tomosintezu 0,12 mSv, a za CT toraksa 4 mSv. Valja napomenuti da tomosintezi ne smetaju metalna strana tijela osteosintetskog materijala ili metalne proteze ekstremiteta te diska, koji ovom metodom prikaza ne prave artefakte. Uređaj omogućuje snimku dužine 1,5 m, što je odlično za obradu dugih kostiju i kralježnice, zbog deformiteta i praćenja bolesnika sa skoliozom i kifoskoliozom.

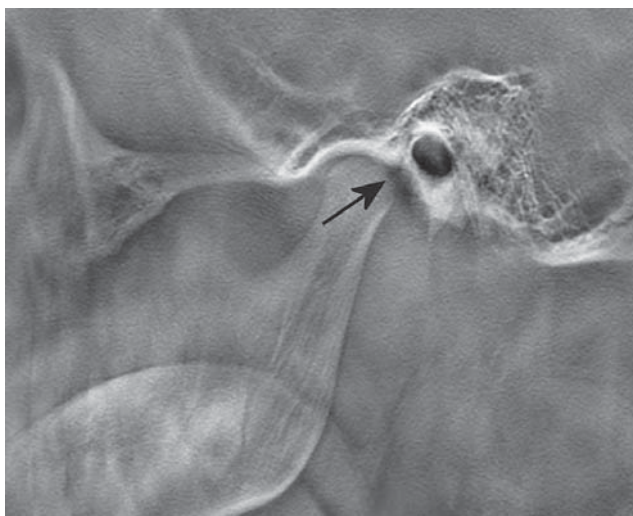
CT je metoda izbora za analizu koštanih struktura, pokazuje izgled zglobnih tijela, njihov međusobni odnos te promjenu položaja zglobnih tijela ili epifizne jezgre u odnosu prema epifiznoj ploči. Primijenimo li kontrastno sredstvo u zglobni prostor u kombinaciji s CT-om, učinili smo CT-artrografiju. Tako se bolje prikazu zglobna tijela, postojanje manjih hrskavičnih ili koštanih zglobnih fragmenata te zglobnih „miševa”.

Kontrastno sredstvo injicirano u zglobni prostor može se kombinirati i u tijeku obrade MR-om kao MR-artrografija ili pak kod obrade tomosintezaom.

Svaka analiza zglobnih tijela zahtijeva analizu okolnih mekih tkiva, jer je važno uočiti promjene u strukturi i uobičajenom izgledu „mekanih dijelova” oko zgloba i oko kosti. O promjenama na mekim tkivima standardnom klasičnom radiološkom obradom zaključujemo indirektno, i to pomakom poznatih anatomskih sjena mišića i njihovih masnih transparentnih fascija. U slučaju akutne upale zgloba meka tkiva oko zgloba su voluminozna, neoštro konturirana, pomaknute su masne fascije, a zglobni je prostor obično zbog izljeva širi, uspoređujući sa zdravom stranom. Meka tkiva mogu biti fuziformno zadebljana – vretenasta su izgleda.

U JIA nalazimo daktilitis, otok kojim je zahvaćen cijeli prst, klinički je obično crven i bolan. Takav nalaz može biti početna promjena u sklopu upalne bolesti.

Policikličko zadebljanje mekih tkiva oko radiokarpalnog zgloba čine reumatoidni čvorići. Ako je otok



SLIKA 3. Tomosinteza lijevoga temporomandibularnog zgloba erozivno promijenjene artikulacijske plohe (strelica), suženog zglobnog prostora

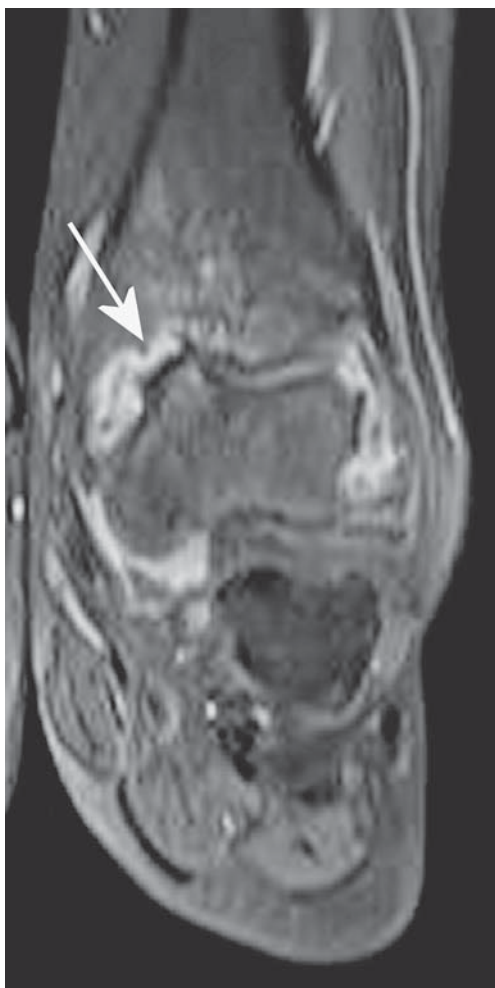
FIGURE 3 Tomosynthesis of the left temporomandibular joint with erosive changes of articulating surfaces (arrow) and joint space narrowing

mekih tkiva periartikularan, obično se radi o burzitisu, tenosinovitisu ili infekciji. Infekcija ima karakterističnu kliničku sliku i takav će otok biti asimetričan i jednostran. Zglob zahvaćen upalom klinički je crven, otečen i bolan, topliji od suprotne zdrave strane, ograničene je funkcionalne sposobnosti. Posljedica lokalne hiperemije jest osteoporoza koja je ujedno i važan znak upalne bolesti.

Osteoporoza može biti difuzna, jednolika, paraartikularna ili mrljasta. S dužim trajanjem upale i posljednjom slabijom funkcijom bolnog ekstremiteta razvije se inaktivna koštana atrofija. Tako osim difuzne ili paraartikularne osteoporoze koja je karakteristična za upalu, nalazimo i mrljastu koja je karakterizirana inaktivitetom te jasnim kliničkim nalazom „tjestastog” otoka mekih tkiva, to je inaktivna koštana atrofija.

Periostitis je češći nalaz u JIA nego u odraslih osoba s upalnom bolešću, zahvaćene su metakarpalne i metatarsalne kosti, koje zato izgledaju veće i kvadratične. Sliku periostitisa i lamelarnih kalcifikacija čine i periartikularne kalcifikacije koje su obično uvjetovane aplikacijom steroida, a prema sastavu su od hidroksiapatita.

Promjene na zglobovima zahvaćenim upalom u djece razlikuju se od onih u odraslih osoba jer su epifize djece hrskavične, pa se s napretkom bolesti mijenjaju njihove konture i struktura. „Fine” promjene na konturi hrskavice možemo vidjeti ultrazvukom, ali kvalitetniji prikaz površine i izgleda hrskavice postići će se magnetskom rezonancijom. MR-om ćemo bolje vidjeti promjene na sinoviji, njezinu debljinu i izgled. Razlikovat ćemo izljev kao rijetki tekući sadržaj od upalno promijenjene sinovije koju ćemo vidjeti aplikacijom kontrastnog sredstva.



SLIKA 4. MR gležnja suženoga zglobnog prostora talokruralnog zgloba s potpunim gubitkom pokrovne hrskavice, promijenjenom morfologijom i erozivno promijenjenim artikulacijskim ploham

FIGURE 4 MR of ankle with joint space narrowing of talocrural joint, complete loss of cartilage cover, altered morphology, and erosive changes of articulating surfaces

MR-om ćemo prikazati i epifiznu ploču zahvaćenu bolešću.

Promjene epifizne ploče u zglobu zahvaćenom upalom mogu dovesti do koštanog premoštenja i preranog zatvaranja epifizne ploče te zbog toga ubrzanog sazrijevanja. Prerano zatvaranje epifizne ploče skraćuje ekstremitet, a zglob posljedično bude manji (slika 4.).

Klasičnom radiološkom obradom vidjet ćemo promjene u širini epifizne ploče, grube promjene u morfološkom izgledu epifizne jezgre, znakove kompresije na konturama, povećanje epifiznih jezgara koje su „balonirane”. Zbog upale i hiperemije razvit će se veći broj jezgara nego što odgovara kronološkoj dobi bolesnika prema poznatim standardima. Vidjet će se paraartikularna osteoporoza, deformiteti i frakture.

Uporaba MR-a dovela je do znatnog napretka u dijagnostici upalnih promjena odraslih i djece, prikazom svih zglobnih struktura zahvaćenih upalnim proce-

som. Glavna prednost i vrijednost metode jest u procjeni upalne zahvaćenosti zglobova u ranoj fazi bolesti. Istraživanja u odraslih oboljelih od reumatoidnog artritisa pokazala su 7–9 puta veću osjetljivost MR-a u odnosu prema rendgenogramima za procjenu erozija u ranoj fazi bolesti. Bolji je prikaz zgloba i njegove okoline, a moguće su i multiplanarna rekonstrukcija i detekcija erozivnih promjena^{16,17} koje se MR-om prikazuju i 6 do 12 mjeseci prije nego su vidljive na klasičnim rendgenogramima.^{18,19} Magnetska rezonancija omogućila je vizualizaciju edema koštane srži koji se u odraslih bolesnika s upalnom bolesti smatra znakom preerzivne promjene sa značajnom prediktivnom vrijednošću.^{20–23} Uporaba MR-a s primjenom paramagnetskoga kontrastnog sredstva najosjetljivija je metoda za detekciju sinovitisa.^{24,25} U odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom MR nalaz zadebljanja sinovije i postkontrastne imbibicije visoko korelira s histološkim nalazom upale sinovije u ranoj i kasnoj fazi bolesti.^{26–29}

U ranom JIA MR-om se vide promjene na sinoviji, sinovitis, prije nego što se one vide klinički, što je veoma važno za prognozu bolesti. Kao što je već navedeno, to je jedina metoda koja može pokazati edem medularne kosti koji je prognostički važan u JIA. Iako nije do kraja razjašnjen, u odraslih je to prediktor (navješćivač) buduće erozije, zato se i u JIA smatra preerizijom i indikator je primjene terapije da bi se spriječilo daljnje oštećenje zgloba. MR-om se analizira dvostruko više erozija nego UZ-om ili RDG-om i više nego dvostruko više upalnih promjena sakroilijakalnih zglobova u dječjoj populaciji. Važno je da se MR-om mogu uočiti radiološki okultne ekstraartikularne upalne lezije, kao što su tenosinovitis ili entezitis. Unatoč obradi i analizi zgloba MR-om dobro je učiniti RDG za korelaciju i dokumentiranje pri praćenju promjena.

MR je zasad najosjetljivija metoda za analizu upalnih promjena. Normalna sinovija niskog je intenziteta signala na T1 i T2-mjerenim slikama i ne imbibira se značajno aplikacijom kontrastnog sredstva, eventualno se pojavi glatki tanki prsten imbibicije. Upalno promijenjena sinovija niskog je do intermedijarnog signala na T1, visokog na T2 i značajno se imbibira nakon intravenske aplikacije kontrasta. Upalni se panus imbibira kontrastnim sredstvom, debelih je, valovitih ili čvorastih kontura.

Nema kvalitetnoga validacijskog sustava za praćenje JIA MR-om. U odrasle populacije *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) semikvantitativan je skorinški sustav sa slikovnim protokolima za ocjenu sinovitisa, edema medularne kosti i koštanih erozija u zapešću i MCP zglobovima u bolesnika s RA (*rheumatoid arthritis MR imaging score – RAMRIS*). RAMRIS se pokazao kao dobra i prihvatljiva aplikacija za dječju dob, unatoč razlici između pedijatrijskog i odraslog skeleta.

Sukladno RAMRIS-ovim definicijama patoloških promjena³⁰ pozitivnim nalazom sinovitisu smatrat će se područje zadebljane sinovije koje pokazuje povećanu postkontrastnu imbibiciju i/ili zonu suphondralnog edema.

MR bodovanje akutnih upalnih promjena sakroilijakalnih zglobova obavlja se prema metodi SPARCC (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*).³¹

Procjena učinka terapije obavlja se na temelju pedijatrijskih kriterija ACR-a (*American College of Rheumatology*).³³

Pregled malih zglobova šake moguć je uz uporabu magneta sa zavojnicom koji je odgovarajućih dimenzija, T1-mjerena slika, za analizu edema medularne kosti i erozije. Sekvencija osjetljiva na vodu sa supresijom masti STIR T2 prikladna je za analizu zglobnog prostora, tenosinovitisu, hrskavice, edema i tetiva. Primjena kontrastnog sredstva važna je za razlikovanje aktivnog sinovitisu i upale od neimbibirajućega zglobnog izljeva ili fibroze (neupalnog) panusa. Normalna sinovija minimalno se imbibira ili se ne imbibira kontrastom.

Kombinacija sekvencije osjetljive na vodu i postkontrastne sekvencije u dvije ravnine prikaza osnovna je za prikaz zgloba kod sumnje na JIA.

Novija je mogućnost analize hrskavice primjenom T2-mapiranja, kojim se analiziraju promjene mikrostrukture uzrokovane upalom i prije nego što su vidljive konvencionalnom MR obradom.

Upalne periartikularne promjene, periostitis i entezitis te tenosinovitis, pokazuju povišen intenzitet signala zbog povećanog sadržaja vode ili pojačane imbibicije kontrastnog sredstva. Visoki signal na T2 i STIR, nedostatak imbibicije te nizak signal na T1 dostatni su za dijagnozu tenosinovitisa.

Entezitis je upala tetive ili ligamenta na hvatištu za kost, najčešće se vidi na hvatištu Ahilove tetive za kalkanus, MR pokaže edem mekog tkiva, na T2 visok signal ili zadebljanje tetive ili ligamenta, okolna je kost edematozna, a nađe se i distenzija burze. Edem medularne kosti slabo je ocrtna lezija u trabekularnoj kosti povišenog intenziteta signala na sekvencijama osjetljivim na vodu i smanjenog na T1-sekvenciji.

Erozije su niskog signala na T1 i visokog na T2 i ograničenih su kontura.

Edem medularne kosti karakterističan je nalaz u upalnoj bolesti, ali nije specifičan i važan je dijagnostički znak. Edem suphondralne kosti specifični je znak artritisa i prethodnica erozivnog procesa. Erozijski nastane kao rezultat trofičkih promjena i demineralizacije kosti, što je uvjetovano hiperemijom ili stvarnim upalnim panusom.

Zaključak

Razvoj tehnologije pruža mogućnost brže dijagnoze, koja pak omogućuje bržu primjenu terapije i tako sma-

njenje deformiteta i invalidnosti. Od vremena klasične radiološke obrade koja je zbog svoje nesavršenosti kasnila u dijagnozi, danas imamo velik izbor slikovnih metoda. Razvoj ultrazvučne tehnologije s poboljšanjem rezolucije slike i tkivnog kontrasta omogućio je primjenu ultrazvuka u analizi malih zglobova, što je važno u bolesnika s upalnim artritismom. Ultrazvuk ima komparativne prednosti u odnosu prema magnetskoj rezonanciji, ponajprije mogućnost pregleda više zglobova u kratkom vremenu te brzu interpretaciju nalaza, što u kliničkom okruženju omogućuje bržu i bolju odluku o daljnjem terapijskom postupku.

No sve te metode koje imamo i kojima se koristimo nisu dostatne za dijagnozu ako uz njih nema i adekvatno educiranog liječnika specijaliziranog za bolesti dječje dobi koji je sposoban posumnjati i u konačnici uporabom svojih metoda dijagnosticirati bolest.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377:2138–49.
2. Tambić Bukovac L, Jelušić M, Malčić I. Juvenilni idiopatski artritis – dijagnostički i terapijski algoritam. Malčić I, ur. *Pedijatrijska kardiologija, odabrana poglavlja*, 3. dio. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 163–73.
3. Jelušić M, Malčić I. Nove smjernice za ocjenu aktivnosti, dijagnozu i liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa. *Paediatr Croat*. 2013;57:15–20.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J i sur. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–2.
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Osteoarthritis of the knee: State of the condition. AAOS, 2004.
6. Doria AS, Babyn PS, Feldman B. A critical appraisal of radiographic scoring systems for assessment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2006;36:759–72.
7. Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzis JL. Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. *Radiographics*. 2013;33(5):1253–73.
8. Potočki K, Dürrigl T. Juvenilni idiopatski artritis. Potočki K, Dürrigl T (ur.). *Klinička reumatološka radiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 33–50.
9. Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, Klersy C, Veisconti C, Lanni S, Muratore V, Scire CA, Rossi S, Montecucco C. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1497–504.
10. Johnson K. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2006;36(8):743–58.
11. Breton S, Jousse-Joulin S, Cangemi C, de Parscau L, Colin D, Bressollette L i sur. Comparison of clinical and ultrasonographic evaluations for peripheral synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):272–8.

12. Laurell L, Court-Payen M, Boesen M, Fasth A. Imaging in juvenile idiopathic arthritis with a focus on ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):135–48.
13. Ramos PC, Ceccarelli F, Jousse-Joulin S. Role of ultrasound in the assessment of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 7:vii10–2.
14. Filippou G, Cantarini L, Bertoldi I, Picerno V, Frediani B, Galeazzi M. Ultrasonography vs. clinical examination in children with suspected arthritis. Does it make sense to use poliarticular ultrasonographic screening? *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2):345–50.
15. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA i sur.; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485–7.
16. Haavardsholm EA, Haugeberg G, Jurik A-G, Landewé RBM, Naredo E, O'Connor PJ i sur. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804–14.
17. Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:794–800.
18. Michel Azous E. Juvenile idiopathic arthritis: how can the radiologist help the clinician? *Pediatr Radiol*. 2008;38(Suppl 3):S403–8.
19. Argyropoulou MI, Margariti PN, Karali A, Astrakas L, Alfandaki S, Kosta P, i sur. Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: clinical predictors of magnetic resonance imaging signs. *Eur Radiol*. 2009;19:693–700.
20. Damasio MB, Malattia C, Martini A, Tomà P. Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2010;40(6):985–98.
21. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalprà S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S i sur. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol*. 2011;38(5):938–53.
22. Doria AS, deCastro CC, Kiss MHB, Sernik RA, Vitule LF, Silva CHM i sur. Inter- and intrareader variability in the interpretation of two radiographic classification systems for juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Radiol*. 2003;33:673–81.
23. Kight AC, Dardzinski BJ, Laor T, Graham TB. Magnetic resonance imaging evaluation of the effects of juvenile rheumatoid arthritis on distal femoral weight-bearing cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004;50:901–5.
24. Workie DB, Dardzinski BJ, Graham TB, Laor T, Bommer WA, O'Brien KJ. Quantification of dynamic contrast-enhanced MR imaging of the knee in children with juvenile rheumatoid arthritis based on pharmacokinetic modeling. *Magn Reson Imaging*. 2004;22:1201–10.
25. Wilkinson RH, Weissman BN. Arthritis in children. *Radiol Clin North Am*. 1988;26:1247–65.
26. Potočki K. Radiološki pristup reumatskim bolestima. U: Malčić I i sur., urednici. *Reumatske bolesti dječje dobi*. Zagreb: Školska knjiga; 1994. str. 87–102.
27. Barnewolt CE, Chung T. Techniques, coil, pulse sequences, and contrast enhancement in pediatric musculoskeletal MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1998;6:441–53.
28. Sebag GH. Disorders of the hip. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1998;6:627–41.
29. Bollow M, Braun J, Biedermann T, Mutze S, Paris S, Schauer-Petrowskaja C i sur. Use of contrast – enhanced MR imaging to detect sacroiliitis in children. *Skeletal Radiol*. 1998;27:606–16.
30. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, Shnier R, O'Connor P, Klarlund M, Emery P, Genant H, Lassere M, Edmonds J. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core Set of MRI Acquisitions, Joint Pathology Definitions, and the OMERACT RA-MRI Scoring System. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1385–6.
31. Johnson K. Imaging of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Radiol* 2006;36(8):743–58.
32. Landewé RB, Herman KG, van der Heijde DM, Baraliakos X, Jurik AG, Lambert RG, Østergaard M, Rudwaleit M, Salonen DC, Braun J. Scoring sacroiliac joints by magnetic resonance imaging. A multiple-reader reliability experiment. *J Rheumatol*. 2005;32(10):2050–5.
33. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–36.

VASKULITISI U DJEČJOJ DOBI

VASCULITIDES IN CHILDHOOD

Marija Jelušić, Marijan Frković

Klinika za pedijatriju, Zavod za imunologiju i reumatologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marija Jelušić, dr. med.

Klinika za pedijatriju, Zavod za imunologiju i reumatologiju

Referentni centar za pedijatrijsku reumatologiju RH

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: marija.jelusic.drazic@gmail.com

Primljeno: 13. rujna 2016.

Prihvaćeno: 22. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Vaskulitis – etiologija, dijagnoza, klasifikacija, liječenje; Djeca

SAŽETAK. Primarni sistemski vaskulitisi u djece relativno su rijetke bolesti, većinom nepoznate etiologije, kojima je zajedničko obilježje upala u stijenci krvne žile. Teško ih je dijagnosticirati jer su zahvaćeni mnogi organi, a simptomi su uglavnom nespecifični. U posljednjih 10 godina postignut je znatan napredak u području vaskulitisa u dječjoj dobi: definirani su i validirani klasifikacijski kriteriji, razvijeni i validirani upitnici za procjenu aktivnosti bolesti i ishoda, pedijatrijski bolesnici uključeni su u međunarodna multicentrična istraživanja vezana uz terapiju vaskulitisa, započeta su klinička istraživanja izuzetno rijetkih vaskulitisa i izdvojena je zasebna skupina rijetkih monogenih vaskulitisa. Ovim radom želimo upoznati čitaoce s velikim iskorakom u području vaskulitisa u dječjoj dobi, nastalim na osnovi mukotrpnog rada pedijatrijskih reumatologa u radnim skupinama za vaskulitise.

KEYWORDS: Vasculitis – classification, diagnosis, etiology, therapy; Child

ABSTRACT. Primary systemic vasculitides in children are relatively rare diseases. In most cases, they have an unknown etiology and are defined as the presence of inflammation in the blood vessel wall. Establishing the diagnosis of vasculitis is often challenging, since the disorder is multisystem in nature with mostly nonspecific symptoms. The last 10 years have seen significant advances in the field of pediatric vasculitis: the development and validation of classification criteria as well as tools to assess clinical disease activity and disease outcome, the inclusion of pediatric patients in international multicentre randomized controlled trial designs for therapies of vasculitis, clinical trials for very rare pediatric vasculitides, and identification of a special group of monogenic vasculitides. In this paper we want to introduce readers to the giant leap in the field of pediatric vasculitis as a result of the hard work of pediatric rheumatologists in vasculitis work groups.

Uvod

Vaskulitisi obuhvaćaju heterogenu skupinu upalnih bolesti kojima je zajednički histopatološki nalaz upale i nekroze stijenke krvnih žila, koji može uzrokovati oštećenja organa. Većinom su nepoznate etiologije. Budući da vaskulitisom mogu biti zahvaćeni mnogi organi, simptomi su vrlo raznoliki. Početak bolesti može biti akutan ili se simptomi mogu pojavljivati postupno, tijekom više tjedana i mjeseci, što je češće. Na vaskulitis trebamo posumnjati u djeteta koje ima vrućicu nepoznata podrijetla, umor, slabost, gubitak tjelesne mase, artralgijske ili artritisne, kožne promjene u obliku

purpura, vaskulitične urtikarije, livedo reticularisa, nodula, ulceracija te simptome vezane za dva ili više organskih sustava: gastrointestinalni (hematemeza, melena), nefrološki (hematurija, oligurija/anurija, hipertenzija), plućni (infiltrati ili krvarenje), središnji živčani sustav (glavobolje, mononeuropatije, polineuropatije).¹⁻³ Dijagnoza vaskulitisa postavlja se vrlo teško i najčešće dugo nakon nastupa prvih simptoma, što je jedan od vodećih problema u vaskulitidima dječje dobi, a za posljedicu ima znatan morbiditet i mortalitet.^{1,2,4}

Primarni sistemski vaskulitisi češće se javljaju u odraslih nego u djece.^{5,6} Točna prevalencija i incidencija

vaskulitisa u djece razlikuju se u pojedinim dijelovima svijeta. U Sjevernoj Americi i Europi najčešći su vaskulitisi Henoch-Schönleinova purpura (HSP)/IgA-vaskulitis (IgAV) s incidencijom od 13 do 20/100.000 djece do 17 godina^{5,7,8} i Kawasakijska bolest (KB) s incidencijom od 8/100.000 djece.^{9,10} Kawasakijska bolest mnogo je češća u Aziji, s incidencijom od 360/100.000 djece mlađe od 5 godina, a među češćim vaskulitisima jest i Takayasuov arteritis.^{5,11,12} Za razliku od pedijatrijske populacije u odraslih je najčešći oblik vaskulitisa arteritis velikih stanica (temporalni) s incidencijom od 3,5/100.000 stanovnika,¹³ dok se HSP/IgAV rijetko javlja u odraslih s incidencijom od 1,3/100.000.^{6,14} Nodozni poliarteritis (PAN) i ANCA-pozitivni vaskulitisi (AAV) rijetko se javljaju u dječjoj dobi.^{1,2} Osim učestalosti postoji razlika i u kliničkoj prezentaciji, liječenju i tijeku pojedinih vaskulitisa između djece i odraslih.

Klasifikacija vaskulitisa u dječjoj dobi

Klasifikacija vaskulitisa vrlo je teška. Donedavno u uporabi su bile dvije klasifikacije vaskulitisa: Američkoga reumatološkog društva (ACR) iz 1990. godine¹⁵ i klasifikacijski kriteriji prema zaključku konferencije u Chapel Hillu (engl. *Chapel Hill Conference Consensus – CHCC*) iz 1994. godine,¹⁶ koji su revidirani 2012. godine.¹⁷ Obje te klasifikacije (ACR i CHCC) imaju nedostatke pogotovo jer su napravljene samo za odraslu po-

TABLICA 1. Klasifikacija vaskulitisa u dječjoj dobi prema EULAR-u/PRES-u (*European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society*) iz godine 2006. (prema referenciji br. 18)

TABLE 1. *European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRES) classification of childhood vasculitis (2006) (according to Reference 18)*

Vaskulitis velikih krvnih žila Takayasuov arteritis
Vaskulitis srednje velikih krvnih žila Dječji nodozni poliarteritis Kutani poliarteritis Kawasakijska bolest
Vaskulitis malih krvnih žila <i>Granulomatozni</i> Wegenerova granulomatoza Churg-Straussin sindrom <i>Negrulomatozni</i> Mikroskopski poliangiitis (poliarteritis) Henoch-Schönleinova purpura Hipokomplementarni urtikarijalni vaskulitis Izolirani kutani leukocitoklastični vaskulitis
Drugi vaskulitisi Beččetova bolest Sekundarni vaskulitisi povezani s infekcijom (HBsAg PAN), malignitetom, lijekovima (hipersenzitivni) Vaskulitisi povezani sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva Izolirani vaskulitis SZS-a Coganov sindrom Neklasificirani

Preuzeto iz referencije 18 (Ozen S, 2006).

pulaciju i nisu validirane u djece. Godine 2005. Odbor za vaskulitise Europskoga pedijatrijskog reumatološkog društva (engl. *Paediatric Rheumatology European Society – PRES*) uz suradnju Europskog društva za pedijatrijsku nefrologiju i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) predlaže klasifikacijske kriterije za pojedine vaskulitise u dječjoj dobi: HSP (kasnije je prihvaćen naziv IgA-vaskulitis), dječji nodozni poliarteritis (c-PAN), Wegenerovu granulomatozu (kasnije je prihvaćen naziv granulomatoza s poliangiitisom – GPA), dječji Takayasuov arteritis (cTA) i Kawasakijsku

TABLICA 2. EULAR/PRINTO/PRES-klasifikacijski kriteriji za vaskulitise u dječjoj dobi (prema referencijama br. 19–20)

TABLE 2. *EULAR/PRINTO/PRES classification criteria for childhood vasculitis (according to References 19–20)*

Vaskulitis	Kriteriji za klasifikaciju
IgAV/HSP	Palpabilna purpura ili petehija bez trombocitopenije pretežno na donjim ekstremitetima kao obvezni kriterij, plus prisutnost barem jednog od ovih kriterija: <ul style="list-style-type: none"> • Difuzna abdominalna bol • Leukocitoklastični vaskulitis ili proliferativni glomerulonefritis verificirani biopsijom s predominacijom IgA-depozita • Artritis ili artralgija • Zahvaćenost bubrega
cPAN	Histološki dokaz nekrotizirajućeg vaskulitisa ili angiografske abnormalnosti malih ili srednje velikih krvnih žila kao obvezni kriterij, plus prisutnost barem jednog od ovoga: <ul style="list-style-type: none"> • Zahvaćenost kože (<i>livedo reticularis</i>, kožni noduli, duboki ili površinski kožni infarkti) • Mialgije/osjetljivost mišića • Hipertenzija • Periferna neuropatija (senzornog ili motoričkog tipa) • Zahvaćenost bubrega
GPA/cWG	Barem 3 kriterija prisutna od ovih: <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatozna upala ili pauciimuni glomerulonefritis dokazani biopsijom • Upala gornjeg dijela respiratornog sustava • Subglotična, trahealna ili endobronhalna stenoza • Patološki RDG nalaz ili CT pluća • Pozitivni PR3 ANCA ili cANCA • Zahvaćenost bubrega
cTA	Angiografske abnormalnosti aorte ili njezinih ograna kao obvezni kriterij, uz barem jedan od ovih: <ul style="list-style-type: none"> • Smanjenje ili nestanak perifernog pulsa s klaudikacijom na udovima ili bez nje • Razlika arterijskih tlakova više od 10 mmHg • Šumovi nad aortom ili njezinim ograncima • Arterijska hipertenzija • Povišeni upalni parametri
KB	Vrućica dulje od pet dana, uz još barem 4 kriterija: <ul style="list-style-type: none"> • Bilateralni konjunktivitis • Promjene orofaringealne sluznice • Cervikalna limfadenopatija • Polimorfni osip • Promjene na periferiji udova

IgAV/HSP – IgA-vaskulitis/Henoch-Schönleinova purpura; cPAN – dječji nodozni poliarteritis; GPA/cWG – granulomatoza s poliangiitisom/dječja Wegenerova granulomatoza; cTA – dječji Takayasuov arteritis; KB – Kawasakijska bolest. Prilagođeno prema referenciji 19 (Ozen S, 2010).

bolest (tablica 1.)¹⁸ Ti klasifikacijski kriteriji kasnije su modificirani i validirani.¹⁹ Posljednji klasifikacijski kriteriji za vaskulitise u dječjoj dobi EULAR/PRINTO/PRES doneseni su u Ankari 2008. godine (tablica 2.).^{19,20} Imaju visoku senzitivnost i specifičnost.

Etiologija vaskulitisa

Etiologija primarnih vaskulitisa u većini slučajeva još nije potpuno poznata. Za većinu se smatra da nastaju kao posljedica djelovanja različitih okolišnih čimbenika (infektivni agensi, lijekovi i drugi kemijski spojevi, cjepiva) u genetski predisponiranih osoba, ali se u svim recentnim radovima navodi potreba daljnjih istraživanja. U ovom tekstu iznijet ćemo novije spoznaje o etiologiji vaskulitisa dječje dobi.

S obzirom na sezonsko pojavljivanje (proljeće / jesen) IgA (HSP)-vaskulitisa smatra se da je okidač autoimunskog zbivanja najvjerojatnije bakterijski ili virusni uzročnik iako se pojava bolesti veže i uz primjenu različitih cjepiva i lijekova, pa i uboda insekata. Pretpostavljeni predisponirajući faktori vezani uz bolesnika jesu polimorfizmi nekoliko gena: C1GALT1 (sinteza glikoproteina), MCP1/CCL2-2518T (sinteza kemokina, RANTES/CCL5-403T (sinteza kemokina) te drugi autoimunski poremećaji (deficit komplementa, autoinflamatorni sindromi – obiteljska mediteranska vrućica (FMF)).^{21,22} U dijela djece s IgA-vaskulitisom dokazana je, vjerojatno nasljedna, aberantna O-vezana glikozilacija IgA1-molekula koja rezultira produkcijom tih molekula s deficitom galaktoze (Gd-IgA1). Navedene molekule imaju tendenciju stvaranja makromolekularnih kompleksa koji se smatraju jednim od ključnih elemenata u patogenezi HSP-a, posebno u razvoju renalnog oštećenja.^{23–30}

Okidačem upalnog zbivanja u Kawasakijskoj bolesti smatra se kostimulacija imunskog sustava konvencionalnim – virusnim antigenima (na što upućuju plazma-satnice koje produciraju IgA u stijenci koronarnih arterija i pojačana ekspresija gena uključenih u interferonske putove u bronhalnoj stijenci) i bakterijskim superantigenima (što sugeriraju kliničke sličnosti KB-a i sindroma toksičnog šoka, infiltracija stijenke koronarnih arterija limfocitima T – nositeljima specifičnih V-beta-receptorskih regija na koje se vežu superantigeni, povišena razina IgM-protutijela protiv različitih superantigena u oboljelih, češća detekcija bakterija koje produciraju superantigene u crijevnoj flori oboljelih u odnosu prema općoj populaciji). Predispoziciju bolesnika za razvoj ove bolesti stvaraju polimorfizmi različitih gena uključenih u apoptozu i funkciju matriksnih metaloproteinaza, gena za regulaciju funkcije limfocita T (ITPKC), FCGR2A-gena za visokoafinitetni receptor imunoglobulina G te KCNN2-gena (regulacija neuronske ekscitabilnosti).³¹ Također, smatra se da je predisponirajući faktor u oboljelih i poremećaj prirodene imunosti, koji rezultira prekomjernom produkcijom

upalnih molekula – posebno *Toll like*-receptora i vezanih signalnih medijatora (znatan pad razine TLR 2, 3 i 9 nakon aplikacije IVIG-a),²¹ ili poremećaj humoralne imunosti koji rezultira stvaranjem cirkulirajućih imunokompleksa.²² Osim što se PAN može etiološki povezati s ekspozicijom različitim infektivnim i neinfektivnim okolišnim čimbenicima, prema dijelu autora, postoji za sada nerazjašnjena etiološka povezanost između obiteljske mediteranske vrućice (FMF) i PAN-a.²² Klinička slika PAN-a može se razviti i u nositelja recesivnih mutacija CECR1-gena koji kodira adenozin deaminazu 2.³²

Monogenetski vaskulitisi skupina su rijetkih, nasljednih vaskulitisa čija se pojavnost opisuje u pojedinim obiteljima, obično određene etničke pripadnosti. U danu skupinu ubrajaju se: a) deficit adenozin deaminaze tipa 2 (DADA 2, AR-nasljedna bolest, posljedica mutacija CECR1-gena); u bolesnika dominira diferencijacija makrofaga prema M1-proupalnom fenotipu uz pojačanu produkciju TNF- α ; b) kronična atipična neutrofilna dermatoza s lipodistrofijom i febrilitetom (CANDLE, recesivno nasljedna bolest) karakterizirana disregulacijom produkcije interferona tipa I; i c) vaskulitis ranog djetinjstva vezan uz stimulator interferonskih gena (SAVI-STING, sporadične ili dominantne mutacije TMMEM173-gena) – bolest iz skupine interferonopatija.^{32,33}

Liječenje vaskulitisa u dječjoj dobi

Uz iznimku Kawasakijske bolesti terapijski pristupi u liječenju vaskulitisa dječje dobi još se uvelike razlikuju među pojedinim centrima i temelje na iskustvima prikupljenim u prikazima bolesnika, podacima iz malih serija bolesnika većih centara i studija u odraslih bolesnika. Slijedom navedenoga, a radi osiguranja preporuka za liječenje vaskulitisa dječje dobi, u sklopu projekta (*Single-Hub Access for Pediatric Rheumatology in Europe* – SHARE) sekcija za vaskulitis kontinuirano nastoji formirati znanstveno utemeljene smjernice za liječenje dječjih vaskulitisa.

IgA-vaskulitis u većini je slučajeva samoograničavajuća bolest te se preporučuje potpuno liječenje. Artritis u sklopu bolesti dobro reagira na primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, dok se izražene kožne promjene i promjene na gastrointestinalnom sustavu liječe kratkotrajnom primjenom glukokortikoida. Djeca s mikrohematurijom bez znakova renalne disfunkcije i djeca s blagom do umjerenom, prolaznom proteinurijom ne trebaju specifičnu terapiju (eventualno dolaze u obzir ACE-inhibitori). U slučajevima izražene proteinurije i/ili poremećaja glomerularne filtracije indicirana je biopsija bubrega, a nakon potvrde dijagnoze HSP-nefritisa prvu terapijsku liniju čine glukokortikoidi (u težim slučajevima u pulsnom dozama), a drugu terapijsku liniju, u najtežim slučajevima, čini

parenteralna primjena ciklofosfamida uz eventualnu plazmaferezu. Za dugoročnu kontrolu bolesti preporučuje se mikofenolat mofetil, dok se u rezistentnim, relabirajućim oblicima bolesti preporučuje rituksimab.³³

Kawasakijeva bolest nalaže početak liječenja u ranoj, akutnoj fazi bolesti. Standardna terapija jesu intraveniski imunoglobulini (IVIG) u dozi od 2 g/kg/12 h, do 2 puta u razmaku od 24 do 36 sati) i aspirin (30 – 50 mg/kg u akutnoj fazi bolesti, dalje 2 – 5 mg/kg/dan minimalno 6 tjedana). U težim slučajevima glukokortikoidi u kombinaciji s IVIG-om smanjuju vjerojatnost razvoja aneurizama koronarnih arterija (niske doze od 0,8 mg/kg/7 dana iv., dalje 2 mg/kg po. do ukupno 2 – 3 tjedna) ili pulsne doze (10 – 30 mg/kg/3 dana, dalje 2 mg/kg/dan do 7 dana ili do ukupno 2 – 3 tjedna). U slučaju rezistencije na terapiju IVIG-om (3 – 4% djece) preporučuje se primjena anti-TNF- α (infliksimab). U tijeku su studije učinkovitosti anakinre kao lijeka prve linije (KAWAKINRA) i kombinacije IVIG-a i ciklosporina u teškim slučajevima bolesti (KAICA).³³ Ostala terapija (pojedinačni, teži slučajevi) uključuje plazmaferezu, a opisana je i uspješna primjena rituksimaba te inhibitora kalcineurina (ciklosporin, takrolimus).²¹

Liječenje teških sistemskih vaskulitisa (PAN, AAV, Takayasuov arteritis) većinom se sastoji od dviju faza: indukcija se obično provodi davanjem glukokortikoida, i to „pulsnih“ doza metilprednizolona 30 mg/kg/dan, najviše 1 gram (tijekom triju uzastopnih dana) uz nastavak oralnih glukokortikoida ili odmah oralno glukokortikoidi (1 – 2 mg/kg/dan) uz postupno sniženje doze, ciklofosfamida bilo pulsno u dozi od 500 do 1000 mg/m², najviše 1,2 grama svaka 3 – 4 tjedna (6 – 7 ciklusa) ili oralno u dozi od 2 mg/kg/dan te aspirina. Pulsna primjena ciklofosfamida ima prednost pred kontinuiranom, svakodnevnom peroralnom primjenom niskih doza zbog niže kumulativne doze i rjeđih nuspojava (među kojima je najčešća neutropenična sepsa). U terapiji održavanja daju se azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat ili ciklosporin u kombinaciji s glukokortikoidima i aspirinom. Terapija održavanja provodi se od 18 mjeseci do 3 godine. Danas se sve više primjenjuje i biološka terapija.^{2,6}

Standardna terapija PAN-a podrazumijeva primjenu ciklofosfamida i glukokortikoida. U literaturi postoje pojedinačni prikazi primjene anti-TNF- α i rituksimaba u slučajevima neuspjeha primjene ciklofosfamida.^{4,33} U tijeku je studija uspoređivanja učinkovitosti ciklofosfamida i mikofenolat mofetila u postizanju remisije dječjeg PAN-a (MYPAN).^{33,34}

U Takayasuovu arteritisu za indukciju remisije rabe se glukokortikoidi u visokim dozama uz ciklofosamid, a za održavanje remisije glukokortikoidi u niskim dozama uz najčešće metotreksat. Opisani su pojedinačni slučajevi uspješne primjene anti-TNF- α i tocilizumaba. Nakon uspostavljanja kontrole vaskulitisa obično je potrebno kirurško liječenje.^{1,2,33}

Liječenje AAV-a u dječjoj dobi temelji se na kliničkim studijama (CYCAZAREM, CYCLOPS, RITUXVAS, NORAM, MYCYC, IMPROVE, MAINRIT-SAN) Europske grupe za vaskulitis (engl. *European Vasculitis Study group* – EUVAS). Prema navedenim studijama, jednaki se rezultati u postizanju i održavanju remisije dobivaju kod indukcije ciklofosamidom u trajanju od 3 do 6 mjeseci, kao i u trajanju od 12 mjeseci, uz nastavak terapije azatioprinom, metotreksatom ili mikofenolat mofetilom. Rituksimab kao alternativa ciklofosamidu nema prednosti u induciranju remisije, ali je vjerojatno bolji u relabirajućim formama bolesti. Plazmafereza smanjuje renalni morbiditet. Anti-TNF-pripravci uglavnom su odbačeni kao terapijska opcija s obzirom na neuspjeh održavanja remisije. U tijeku su studije koje ispituju abatacept, alemtuzumab (anti-CD-52) i mepolizumab (anti-IL-5) u liječenju navedene skupine vaskulitisa.³³ Dodatnu terapiju u pojedinim podtipovima bolesti čine kotrimoksazol, IVIG i plazmafereza (posebno u refraktornoj ili relabirajućoj formi bolesti). U eozinofilnoj granulomatozi s poliangiitisom (EGPA) primjenjuju se i interferon α (blokada degranulacije eozinofila) te mepolizumab (anti-IL-5).³⁵

Terapija monogenih vaskulitisa ovisi o tipu bolesti. U liječenju DADA 2 primjenjuje se anti-TNF- α , a opisani su i pojedinačni slučajevi uspješnog liječenja transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. CANDLE i SAVI-STING-vaskulitisi liječe se inhibitorima JAK-a (bericitinib).³³

Klinička istraživanja vaskulitisa u dječjoj dobi

Donedavno nije bilo kontroliranih kliničkih istraživanja terapije vaskulitisa u dječjoj dobi. Sva znanja o primjeni terapije, uključujući i nuspojave, stjecana su iz kliničkih istraživanja vaskulitisa u odraslih, ponajprije AAV-a. Nedostaju randomizirane kontrolirane studije koje bi dale terapijske smjernice za sistemske vaskulitise u dječjoj dobi osim za Kawasakijevu bolest.³⁶ Treba naglasiti da je prije 10 godina teško bilo provesti kontrolirana klinička istraživanja vaskulitisa u dječjoj dobi ne samo zbog malenog broja bolesnika nego i zbog nedostatka klasifikacijskih kriterija za dječje vaskulitise te dobro definiranih kriterija aktivnosti bolesti i ishoda. Posljednjih 10 godina mukotrpnim radom velikog broja radnih skupina za vaskulitise u djece postignut je znatan napredak. Osim što su prvi put definirani klasifikacijski kriteriji^{18,19} razvijeni su i validirani upitnici za procjenu aktivnosti bolesti (engl. *paediatric vasculitis activity score* – PVAS) i njezina ishoda (engl. *paediatric vasculitis damage index* – PVDI).³⁷ Tek tada su pedijatrijski bolesnici prvi put uključeni u randomizirano kontrolirano istraživanje MYCYC koje uspoređuje učinkovitost mikofenolat

mofetila i ciklofosfamida pri indukciji remisije u bolesnika s AAV-om. Dalje je slijedilo istraživanje o učinkovitosti i sigurnosti rituksimaba u djece s teškim oblikom granulomatoze i poliangiitisom (GPA) ili mikroskopskim poliangiitisom (MPA) (PEPRS). Zadnje je istraživanje MYPAN – randomizirano kontrolirano ispitivanje učinka mikofenolat mofetila i ciklofosfamida u indukciji remisije dječjeg PAN-a.³⁴ Istraživanje se provodi u 30 reumatoloških centara u svijetu, uključujući i naš Referentni centar.

Zaključak

U posljednjih 10 godina postignut je znatan napredak u području vaskulitisa u dječjoj dobi: definirani su klasifikacijski kriteriji, razvijeni upitnici za procjenu aktivnosti bolesti i ishoda, što je omogućilo uključivanje pedijatrijskih bolesnika u međunarodna multicentrična istraživanja vezana za terapiju sistemskih vaskulitisa. Započeta su klinička istraživanja izuzetno rijetkih vaskulitisa u djece. Definirana je zasebna skupina rijetkih nasljednih vaskulitisa. Unatoč velikom napretku potrebno je još puno toga učiniti. Budući da su vaskulitisi rijetke bolesti, neizostavna je multicentrična suradnja. Samo na taj način možemo uključiti veći broj bolesnika i time postići napredak u razumijevanju etiopatogeneze i liječenja.

LITERATURA

- Petty RE, Cassidy JT. Vasculitis and its classification. U: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (ur.). *Textbook of pediatric rheumatology*. 6. izd. Philadelphia: WB Saunders; 2011. str: 479–82.
- Jelušić M, Malčić I, Rukavina I, Frković M. *Sistemski vaskulitisi*. U: Jelušić M, Malčić I (ur.). *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str 245–75.
- Jelušić M, Kostić L, Frković M, Davidović M, Malčić I. Vaskulitisi u dječjoj dobi: retrospektivna studija u razdoblju od 2002. do 2012. godine u Klinici za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. *Reumatizam*. 2015;62:6–10.
- Jelušić M, Vikić-Topić M, Batinić D, Milošević D, Malenica B, Malčić I. Polyarteritis nodosa in Croatian children: a retrospective study over the last 20 years. *Rheumatol Int*. 2013;33:3087–90.
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360:1197–202.
- Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:i94–i103.
- Dolezalová P, Telekesová P, Nemcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol*. 2004;31:2295–9.
- Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch-Schönlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1648–50.
- Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495–501.
- Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002;15:324:1424–5.
- Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999–2002. *Pediatr Int*. 2006;48:356–61.
- Makino N, Nakamura Y, Yashiro M i sur. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25:239–45.
- Ness T, Biey TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:376–86.
- Kang Y, Park JS, Ha YJ i sur. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. *J Korean Med Sci*. 2014;29:198–203.
- Hunder GG, Arend WP, Bloch DA i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1065–7.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K i sur. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187–92.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2012;65:1–11.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ i sur. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:936–41.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM i sur. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:798–806.
- Ruperto N, Ozen S, Pistorio A i sur. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:790–7.
- Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:29–38.
- Weiss PF. Pediatric Vasculitis. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:407–23.
- Park SJ, Suh JS, Lee JH i sur. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:1223–38.
- Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:171–8.
- Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev*. 2014;13:355–8.
- Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:563–73.

27. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a cross-road between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun Rev.* 2013;12:1016–21.
28. Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, Cetinyurek A, Buyan N. HLA-DRB1 alleles and Henoch-Schönlein purpura: susceptibility and severity of disease. *J Rheumatol.* 2008;35:1165–8.
29. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT i sur. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int.* 2011;80:79–87.
30. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB i sur. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol.* 2007; 157:134–8.
31. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease: Epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:704–8.
32. Elkan PN, Pierce SB, Segel R i sur. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370:921–31.
33. Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in treatment of vasculitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:26.
34. Hampson LV, Whitehead J, Eleftheriou D i sur. Elicitation of Expert Prior Opinion: Application to the MYPAN Trial in Childhood Polyarteritis Nodosa. *PLoS One.* 2015;10:e0120981
35. Lopalco G, Rigante D, Emmi G i sur. Management of Small Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:36.
36. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D i sur. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014;99:74–83.
37. Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Ozen S i sur. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1628–33.

REUMATOLOGIJA U PEDIJATRIJSKOJ KARDIOLOGIJI OD FETALNOG RAZDOBLJA DO ODRASLE DOBI – ULOGA FETALNE EHOKARDIOGRAFIJE

RHEUMATOLOGY IN PEDIATRIC CARDIOLOGY FROM FETAL STAGE TO ADULTHOOD. THE ROLE OF FETAL ECHOCARDIOGRAPHY

Ivan Malčić

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju KBC-a Rebro,
Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju Republike Hrvatske, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.

Klinika za pedijatriju Rebro

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno: 8. rujna 2016.

Prihvaćeno: 18 rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemski eritemski lupus – komplikacije, imunologija; Ehokardiografija; Srčani blok – etiologija, imunologija, liječenje, prirodan, ultrasonografija; Fetusno srce – imunologija, ultrasonografija; Prenatalna ultrasonografija; Antinuklearna protutijela – imunologija; Komplikacije u trudnoći – imunologija; Deksametazon – terapijska primjena

SAŽETAK. Iako su se pedijatrijska kardiologija i reumatologija unatrag deset godina i u našim uvjetima formalno razdvojile, među njima su ostale snažne poveznice. One se više ne očituju samo u reumatskoj vrućici već i u drugim reumatološkim entitetima: sistemskom eritemskom lupusu, antifosfolipidnom sindromu, sistemskoj sklerodermiji, Kawasakijevoj bolesti, nodoznom poliarteritisu, nekim oblicima granulomatoznog vaskulitisa. Posebno se osvrćemo na pojavu kompletnoga kongenitalnog atrioventrikularnog bloka (CCAVB) u trudnica koje zbog sistemskih bolesti vezivnog tkiva imaju osobita ANA-protutijela (anti-SSA/Ro i/ili anti-SSB/La), ali i vjerojatnost da istovjetno upalno zbivanje u srcu bude razlogom razvoja restriksijske kardiomiopatije pridružene CCAVC-u. Iako je time reumatologija već odavno ušla u ranu fetalnu dob, postoje i neki problemi koji se odnose na embrionalno razdoblje (utjecaj odnosa metotreksata i folne kiseline na embrionalni razvoj srca) i na kasno fetalno razdoblje (zbog odnosa antiprostaglandinskih antiflogistika na prematurno zatvaranje Botallova duktusa). U radu se posebno osvrćemo na najtežu komplikaciju u fetalnom razdoblju koja se zove neonatalni lupusni sindrom. Time se ostvaruje višestruka veza između kardiologije i reumatologije svih dobnih skupina, od embrionalne i fetalne do odrasle dobi. Upravo i jest cilj ovoga rada prikazati neke važne poveznice i na taj način aktualizirati novu suradnju pedijatrijske kardiologije s reumatologijom od fetalne do odrasle dobi.

KEYWORDS: Lupus erythematosus, systemic – complications, immunology; Echocardiography; Heart block – congenital, etiology, immunology, therapy, ultrasonography; Fetal heart – immunology, ultrasonography; Ultrasonography, prenatal; Antibodies, antinuclear – immunology; Pregnancy complications – immunology; Dexamethasone – therapeutic use

ABSTRACT. Even though in the last ten years pediatric cardiology and rheumatology have formally separated in Croatia as well, strong links still remain between them. They are no longer manifested through rheumatic fever, but through other rheumatic entities: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, systemic scleroderma, Kawasaki disease, polyarteritis nodosa, and some forms of granulomatous vasculitis. We take special note of the occurrence of complete congenital atrioventricular block (CCAVB) in pregnant women who, due to systemic connective tissue diseases, develop distinctive ANA antibodies (anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La), but who are also likely to have the same inflammation within the heart, leading to the development of restricted cardiomyopathy associated with CCAVC. Although rheumatology has thus been involved with early fetal age for some time now, there are also some issues relating to the embryonal stage (the association between methotrexate/folic acid and heart development in embryos), as well as to the late fetal stage (antiprostaglandin anti-inflammatory agent impact on premature ductus arteriosus closure). We gave special attention to the neonatal lupus syndrome, the most serious complication in the fetal period. Thus the multiple association between cardiology and rheumatology in all age groups, from the embryonal and fetal stage to adulthood, is being realized. The aim of this paper is to present some important links and thus further emphasize the new cooperation between pediatric cardiology and rheumatology from fetal stage to adulthood.

Kardiološke promjene kod reumatskih entiteta koji nisu reumatska vrućica niti juvenilni idiopatski artritis

Sistemska eritemski lupus može pogoditi srce na više razina i načina (direktno i indirektno), premda se tek u posljednje vrijeme posvećuje veća pozornost kardiološkom pregledu kod SLE-a. Iako je bolest prvi put opisana još 1872. godine (Kaposi), povezanost SLE-a s verukoznim vegetacijama u srcu spominje se tek 1940. godine (Gross)¹ iako su one opisane kao takve već 1924. godine (Libman i Sacks).² Upalne promjene na srcu kod pacijenata sa SLE-om mogu pogoditi sve srčane slojeve (perikarditis, miokarditis i nebakterijski verukozni endokarditis), ali se opisuju i aritmije s poremećajima provođenja, koronaropatije (koronarni arteritis ili prerana koronarna ateroskleroza), sistemska arterijska hipertenzija, a u težim ili terminalnim oblicima zastojna srčana slabost. Klinički simptomi uglavnom ovise o intenzitetu tih promjena. Ozbiljnije studije potječu iz 1985. godine. Prema njima, 30–50% bolesnika sa SLE-om ima kliničke simptome perikarditisa, a u čak 70% bolesnika ehokardiografski se nalazi perikardijalni izljev. U 50–75% bolesnika postoji miokardijalna inflamacija s limfocitima, mononuklearima i plazma-stanicama, na osnovi čega se kasnije razvija intersticijska fibroza kao osnova za buduće aritmije. Zbog toga se smatra nužnim učiniti biopsiju miokarda s adekvatnom analizom biopata (Dallaski kriteriji).^{3–5} Mi smo u svojoj praksi opisali dvoje djece s perikardijalnom tamponadom u inicijalnoj fazi bolesti, a biopsiju miokarda radimo samo sporadično prema eventualnom zahtjevu reumatologa premda je to u našoj ustanovi rutinska metoda.^{4,5} Za razliku od infektivnog endokarditisa koji se ehokardiografski očituje vegetacijama na samim distalnim rubovima mitralne valvule (kooptacija), verukozni endokarditis nalazi se izvan linije zatvaranja pogođenog kuspisa, i to naatrijskoj površini stražnjega mitralnog kuspisa. Svaka insuficijencija ili stenoza mitralne valvule kod SLE-a sugerira verukozni endokarditis.³ Hipertenzija sekundarno opterećuje srce u smislu hipertenzivno konfiguriranog srca i u prvom redu kod djece s lupusnim nefritisom. Srčana se insuficijencija javlja zbog teške valvularne disfunkcije kod Libman-Sacksova endokarditisa, dugotrajne neliječene hipertenzije, koronarne arteriopatije ili miokardijalne fibroze i tada ima ominoznu prognozu. Od novijih istraživanja vrijedno je navesti prospektivnu studiju Carvere i suradnika iz 1992. godine.⁶ Od 70 bolesnika sa SLE-om uz kontrolnu skupinu od 40 bolesnika čak su u 57% njih nađene ehokardiografske abnormalnosti, i to u 44% valvularne, najčešće mitralne valvule (23/70 – 33%) iako je ECHO-nalaz sugerirao verukozni endokarditis samo u 4% pacijenata. Ipak, ni jedan bolesnik nije imao hemodinamskih teš-

kih promjena na zalisticima. Perikardijalni izljev nađen je u 27% bolesnika, a miokardijalne abnormalnosti u 20% bolesnika. Kod bolesnika s antifosfolipidnim protutijelima nađena je povećana prevalencija endokardijalnih lezija uz valvularnu regurgitaciju. Iz toga se zaključuje da postojanje antifosfolipidnih protutijela ima učestalije valvularne bolesti, a ehokardiografija se smatra nezaobilaznom metodom u ispravnom praćenju ovih bolesnika.

U skladu s dokazima da autoprotutijela oštećuju srčane strukture kao što su valvule, perikard, provodni sustav i koronarne krvne žile u bolesnika sa SLE-om, antifosfolipidnim sindromom (ASP), Sjögrenovim sindromom i drugim autoimunskim bolestima dužni smo u reumatologiji sve više respektirati suradnju s kardiologom. Dapače, kardiovaskularne bolesti smatraju se glavnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta kod SLE-a, kao i APS-a, a mnogi čimbenici govore i o ubrzanom razvoju ateroskleroze.⁷

Antifosfolipidni sindrom očituje se u velikog broja bolesnika valvularnim lezijama (vegetacije, zadebljanje zalistaka s disfunkcijom) koje se pripisuju pozitivnom antilipoproteinu (aPL), neovisno o tome je li posrijedi izoliran APS ili u okviru SLE-a ako je titar aPL-a viši od 40 GPL. Dodatne studije TEE-om (transezofagealna ehokardiografija) nalaze da ti bolesnici imaju pojačan rizik od tromboembolijskih komplikacija kao posljedice primarnih promjena na zalisticima pa su time i u većoj opasnosti od tromboembolijskih cerebralnih inzulta. Na osnovi ovih istraživanja u praćenje bolesnika sa SLE-om, osobito ako imaju aPL ili imaju izolirani APS, potrebno je uključiti TEE, razmotriti potrebu profilakse infektivnog endokarditisa, poglavito kod dentalnih operacija.^{8,9}

Sistemska sklerodermija sistemska je bolest kod koje je srce najčešće uključeno u patologiju bolesti, i to na direktan način (miozitis, srčana insuficijencija, srčana fibroza, bolest koronarnih krvnih žila, poremećaji provođenja i bolest perikarda) i indirektno zbog razvoja plućne hipertenzije i nefropatije. Iako je teško utvrditi incidenciju kardijalnih simptoma zbog sličnosti sa simptomima koji dolaze od drugih organa (jednjak, muskuloskeletni sustav), smatra se da čak 20–25% bolesnika sa SS-om ima simptome sa strane kardiovaskularnog sustava.^{10,11} Uvođenjem novih metoda u laboratorijsko praćenje bolesnika sa SS-om, kao što su scintigrafija srca talijem, jedno fotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT) i MRI, broj bolesnika kod kojih se registriraju kardiovaskularne promjene raste. U jednoj ehokardiografskoj studiji koja je obuhvaćala 54 bolesnika sa SS-om, čak 69% ih je imalo ehokardiografske abnormalnosti koje su se očitovale povišenim sistoličkim tlakom desne klijetke, perikardijalnim izljevima, povećanim dimenzijama desne klijetke i proširenjem lijeve pretklijetke. Tu su

ubrojani bolesnici s jasnim kliničkim simptomima i bez njih. U dijagnostici srčanih promjena služimo se i biopsijom miokarda.^{5,12} Ehokardiografskim pregledom bez sumnje možemo ocijeniti funkcionalno stanje miokarda u bolesnika sa SS-om, a prema tomu i odrediti adekvatnu medikamentnu terapiju (ACE-inhibitori, beta-blokatori, antagonisti aldosterona). Smatra se da čak 46% bolesnika ima ograničenu sistoličku funkciju pri opterećenju, a 15% u mirovanju. Kod fibroze miokarda u prvom redu strada dijastolička funkcija lijeve klijetke zbog njezine slabije rastegljivosti, što iskusni kardiolozi mogu razlučiti na osnovi jednodimenzijske i doplerske analize.¹³ Iskusnomu kardiologu nije teško procijeniti stanje tlaka u plućnoj arteriji, ali interpretacija funkcije desne klijetke danas nailazi na brojne teškoće pa je stoga to predmet posebnog studiranja kardiologa. Zbog drugih mogućih promjena na srcu u praćenje bolesnika sa sklerodermijom nedvosmisleno valja uključiti kardiologa kao ravnopravnog ordinarijusa.

Kawasakijeva bolest očituje se miokarditisom u polovice bolesnika. Sam miokarditis može ostaviti trajnu dilatacijsku kardiomiopatiju, ali je bez dodatnih pretraga teško razlučiti je li dilatacija posljedica preboljele miokarditisa ili koronaropatije, koja je inače najteža posljedica KB-a. Koronarne aneurizme pogađaju 20% ukupno oboljelih, ali aneurizmatična proširenja veća od 8 mm ima samo 10% oboljelih. Naime, takva proširenja mjerena na ušću lijeve koronarne arterije maligni su znak bolesti, a proširenja manja od 6 mm mogu krenuti prema zalječenju. Divovske aneurizme mogu rupturirati, a, s druge strane, koronaropatija s trombocitozom može rezultirati infarktom miokarda i konsekutivnim aritmijama. Pojava aneurizama vezana je i uz dob pa se one češće javljaju u dojenčadi. Ipak, i nakon akutne faze mogu se nastaviti promjene na koronarnim krvnim žilama zbog ožiljkastog pretvaranja pa se može razviti ishemijska kardiomiopatija bez registriranog infarkta miokarda. Bez stalne konzultacije s pedijatrijskim kardiologom, reumatolog, pa ni infektolog, ne mogu optimalno postupiti glede terapije primjenom IVG-a, aspirinom i kortikosteroidima. Naime, pri svakoj sumnji na tešku koronaropatiju liječenje valja započeti IVG-om, a promijenilo se i prestrogo stajalište prema primjeni kortikosteroida. Naime, ako pacijenti ne reagiraju na IVG, valja im dati pulsne doze metilprednizolona. Neki autori preporučuju uz IVG davanje prednizolona 2 mg/kg/dan i infliksimab. Iako je ovo u proturječju s dosadašnjim stavovima, istraživanja su pokazala da takav pristup ne povećava rizik od trajnih koronaropatija. Kronične, pak, promjene na koronarnim krvnim žilama i kod dilatacijske kardiomiopatije, u cijelosti su u kompetenciji pedijatrijskog kardiologa.^{13,14}

Nodozni poliarteritis rijetko se opisuje sa slikom srčane bolesti, premda se spominju promjene na srcu

koje se očituju kao smanjena sistolička funkcija lijeve klijetke, blaga mitralna ili trikuspidalna insuficijencija te moguće zadebljanje perikarda ili tahikardija. Ne spominje se infarkt miokarda iako se i u domaćoj literaturi prvi put opisuje nodozni poliarteritis s vrlo opsežnim sistemskim promjenama. Prvi ANCA-pozitivan PAN opisan je u domaćoj literaturi 1996. godine i objavljen u međunarodnom tisku s dokazom ANCA-pozitivnih protutijela,¹⁵ ali bolesnik u dobi od 26 godina doživljava težak infarkt zbog opsežnih promjena na koronarnim krvnim žilama.¹⁶ Slučaj nedvosmisleno govori o potrebi da se pacijenti s preboljelim ANCA-pozitivnim PAN-om kontroliraju i dalje prema odrasloj dobi zbog teških kroničnih promjena na koronarnim krvnim žilama. To je u skladu i s nekim drugim izvješćima iz literature o kasnim koronarnim promjenama.

Granulomatozni vaskulitisi skupina su bolesti (Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussin sindrom i Takayashuov arteritis), a među njima najveće značenje za suradnju reumatologa i kardiologa ima Takayashuov arteritis čiji su simptomi usmjereni upravo na razinu središnjega kardiovaskularnog sustava. Riječ je o arteritisu sa segmentalnom inflamacijom velikih arterija zbog čega se razvija njihova stenoza i/ili aneurizmatična dilatacija. U klasifikacijama EULAR-a/PRESS-a postoje kriteriji za angiografske abnormalnosti aorte i njezinih ogranaka, a postoje i angiografske klasifikacije Takayashuova arteritisa iz 1994. godine.^{17,18}

U našoj su literaturi opisane 12-godišnja djevojčica s tipom III Takayashuova arteritisa i 11-godišnja djevojčica s promjenama koje prema klasifikaciji odgovaraju Takayashuovu arteritisu tipa IIB; opsežna kardiološka obrada i ozbiljna kardiokirurška terapija uz suradnju s reumatolozima i antiinflamacijskom terapijom širokog spektra (pulsna terapija metilprednizolonom, kronično davanje steroida – dekortin, bazična terapija metotreksatom i biološkim lijekovima), bez daljnje govore u prilog tomu da je razdvajanje pedijatrijske reumatologije i kardiologije nemoguće, dapače, da se njihova nova veza učvršćuje prepoznavanjem novih entiteta i suvremenim pristupom dosada nelječivim komplikacijama reumatoloških bolesti na srcu.¹⁹

Neonatalni lupusni sindrom – kompletni atrioventrikularni blok i restriksijska kardiomiopatija

Definicija. Neonatalni lupus eritematosus (NLE) jest bolest fetusa uzrokovana specifičnim maternalnim autoantitijelima. Kod NLE-a ova su protutijela usmjerena protiv skupine malih citoplazmatskih i jezgrinih ribonukleoproteina i njima pridružene ribonukleinske kiseline, a koji se u literaturi navode kao RoRNP ili samo Ro partikule. Čini se da pasivan prijenos autoantitijela s majke na fetus nije dostatan za razvoj simpto-

ma pa se razmatraju genetski i okolišni čimbenici. Iako su klinički simptomi kardijalni, kožni i hepatalni, trajne promjene ostaju samo na srcu kao kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok s kardiomiopatijom ili bez. Majke ne moraju imati kliničkih simptoma bolesti.²⁰

Autoantigeni, mogući okolišni i genetski čimbenici. Reichlin i suradnici opisali su 1985. dva autoantigena u serumu oboljelih od sistemskog lupusa. Antigeni su nazvani prema inicijalima imena prvih pacijenata u kojih su nađeni, Roberta i Lanne – Ro i La. No, još godine 1975. Alsbaugh i Tan objavili su da su u oboljelih od Sjögrenova sindroma otkrili autoprotutijela koristeći se ekstraktom Wil2-stanica u imunodifuziji. Oni su ih nazvali antigenima Sjögrenova sindroma A i B (SS-A i SS-B). Razmjenom seruma upotrijebljenih u ovim istraživanjima i njihovom usporedbom došlo se do spoznaje da su Ro i SS-A te La i SS-B identični autoantigeni. Pretpostavlja se, iako to nije dokazano usporedbom seruma, da su SjD i Ro/SS-A i SjT i La/SS-B također identični antigeni. Ro/SS-A-antigen čine dva različita proteina molekularnih masa 52 kDa i 60 kDa. La/SS-B je fosfoprotein s molekularnom masom od 48 kDa. Sva tri proteina tvore kompleks s četiri male RNK bogate uridinom (nazvane hY1, hY3, hY4 i hY5). Prema modelu koji je iznio Slobbe sa suradnicima, različite hYRNK vežu se na dio od 60 kDa Ro/SS-A-RNP1 (između 276. i 318. aminokiseline) te na La/SS-B preko 3'-oligo-U-sekvencije. 52 kDa Ro/SS-A-antigen sposoban je vezati se preko interakcije protein-protein s pomoću leucin-zipper-regije koja se nalazi između 276. i 318. aminokiseline Ro60-antigena. Dok funkcija 60 i 52 kDa Ro još nije poznata, za La-protein se zna da služi kao transkripcijski terminacijski čimbenik za RNA-polimerazu III.^{21,22}

Protutijela na navedene antigene počinju transplantarni prelazak u fetalnu cirkulaciju u 16. tjednu trudnoće, dopijevaju u fetalno tkivo i ondje su tri puta zastupljenija u fetalnom srcu nego u ostalim tkivima. U fetalnom srcu ona mogu imati najmanje tri učinka: 1) induciraju miokarditis; 2) imaju aritmogeni učinak; 3) interferiraju s apoptozom. Na upalnu komponentu u razvoju kongenitalnog AV-bloka upućuju patohistološki nalazi miokarda fetusa umrlog *in utero* u 18. tjednu gestacije i djeteta koje je rođeno s 30 tjedana gestacije i umrlo u ranom postnatalnom periodu. Prvobitna lezija najvjerojatnije je pankarditis s upalom perikarda, miokarda i endokarda i s posljedičnom fibrozom provodnog sustava koja se klinički očituje kompletnim AV-blokom. U prilog aritmogenom učinku anti-Ro/SSA i anti-La/SSB-protutijela govore i rezultati ispitivanja na životinjskim modelima. Čini se da anti-Ro/SSA-protutijela iz seruma majki s kongenitalnim AV-blokom induciraju kompletni AV-blok u ljudskome fetalnom srcu i imaju inhibirajući učinak na L-tip kal-

cijskih kanala. Uz ova još su brojna druga istraživanja na ljudskim fetalnim miocitima uzgojenim u kulturi, kao i na životinjskim modelima pokazala aritmogeni učinak anti-Ro/SSA i anti-La/SSB-protutijela. Budući da su autoantigeni smješteni u stanici, postavlja se pitanje kako oni dopijevaju na površinu stanice i tako postaju dostupni cirkulirajućim majčinim protutijelima. Jedno od mogućih objašnjenja ponudili su Eugenia Miranda i suradnici koji su ispitivali kretanje ovih antigena u apoptotskoj stanici miokarda uzgojenoj u kulturi. Primjenjivost apoptoze kao mogućeg modela podupire spoznaja o selektivnom procesu fiziološkog uklanjanja stanica tijekom embriogeneze i oblikovanja tkiva. Ona ima važnu ulogu u morfološkom i funkcionalnom dozrijevanju organa. Pogađa pojedinačno stanice raštrkane u tkivu, rijetko je istodobno zahvaćena veća skupina stanica na jednome mjestu u kontinuitetu. Protutijela koja se vežu na apoptotske stanice mogu potaknuti upalni odgovor koji može oštetiti okolno tkivo. Usprkos brojnim istraživanjima ostaju mnoge nejasnoće.²³⁻²⁵ Genetička pozadina zasada je samo od teoretskog značenja i nema egzaktnog zaključka. Zna se ipak da su specifični HLA-DR i DQ-gen važni za stvaranje anti-Ro i anti-La-protutijela. Visok titar anti-Ro-protutijela pridružen je u DQw1/DQw2-heterozigota. Kod majki djece s NLE-om HLA-profil mnogo je bliži onomu kod pacijenata s primarnim SS-om nego onomu kod pacijenata sa SLE-om. U literaturi se također navodi da je haplotip A1/B8/DR3 tipičan za majke djece s kongenitalnim AV-blokom, a navodi se i velika učestalost haplotipa B44/DR5.

Patogeneza kompletnog atrioventrikularnog bloka. Postoji samo radna hipoteza. Molekularno razjašnjenje veze između anti-SSA/Ro ili anti-SSB/La-protutijela i oštećenja srca izazovni je zadatak kada se spomenuti antigeni nađu intracelularno. Čini se da je apoptoza kritični dio tog procesa. Maternalna anti-SSA/Ro i anti-SSB/La-protutijela u fetalnoj cirkulaciji mogu neočekivano preusmjeriti normalno čišćenje apoptotskih kardiocita sa zdravim kardiocitima prema čišćenju s makrofagima (putem FcR-a), a koji otpuštaju upalne i/ili fibrozirajuće citokine. Elementi ovih smjernica uključuju makrofage (predstavnik upalne komponente) i fibroplaste (predstavnik ožiljkavanja).²⁶

Epidemiologija i patologija. Kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok javlja se s incidencijom od 1 : 14.000 do 1 : 20.000 živorođene djece i smatra se da u 90% slučajeva nastaje zbog transplantarnog prijenosa opisanih maternalnih protutijela. Može se naći u lijevom atrijskom izomerizmu, korigiranoj transpoziciji velikih krvnih žila i zajedničkom AV-kanalu zbog abnormalne morfogeneze provodne srčane osi. U djece sa strukturno zdravim srcem pojava kongenitalnog atrioventrikularnog bloka gotovo uvijek je povezana s prisutnosti anti-Ro/SSA i anti-La/SSB-protutijela u se-

TABLICA 1. Preporučeni terapijski pristup potpunom AV-bloku srca u fetusu (prema referenciji br. 31)
 TABLE 1. Recommended therapeutic approach to a complete fetal heart AV-block (according to Reference 31)

Kliničko stanje	Liječenje
Stupanj AV-bloka <ul style="list-style-type: none"> • 3. stupanj (> 3 tjedna od dijagnoze) • 3. stupanj (< 3 tjedna od dijagnoze) • Alterniranje bloka 2. i 3. stupnja • Blok 2. stupnja ili produljenje mehaničkog PR-intervalu • AV-blok s početnim znakovima miokarditisa, zatajenja srca i/ili hidropsa fetusa • Teški hidrops fetusa 	<ul style="list-style-type: none"> • ECHO 1x na tjedan, liječenje nije nužno • Deksametazon 4 mg/dan <i>per os</i> tijekom 6 tjedana. Ako nema poboljšanja, postupno ukinuti, a ako postoji poboljšanje, nastaviti do porođaja • Deksametazon 4 mg/dan tijekom 6 tjedana. Ako blok prijeđe u 3. stupanj, postupno ukinuti, a ako ostane blok 2. stupnja nastaviti do porođaja • Deksametazon 4 mg/dan do porođaja, potom postupno ukinuti. Ako blok napreduje do 3. stupnja, postupno ukinuti ako blok traje dulje od 6 tjedana • Deksametazon 4 mg/dan do poboljšanja, potom postupno ukinuti. • Deksametazon 4 mg/dan s plazmaferezom majci radi uklanjanja majčinih protutijela. Razmotriti primjenu digoksina i diuretika. Porođaj kada se procijeni da su fetalna pluća dostatno zrela.

rumu majke. Navedena protutijela mogu se dokazati u serumu 98% majki koje su rodile djecu s kongenitalnim AV-blokom. Vrijeme kada se kongenitalni AV-blok obično razvije jest razdoblje između 16. i 24. tjedna trudnoće, što koincidira s povećanjem transplacentarnog prelaska majčinih protutijela u fetalnu cirkulaciju. Kako se s pojavom fetalne ehokardiografije spoznalo da više od 30% djece s kompletnim atrioventrikularnim blokom tijekom trudnoće umire, moguće je da dio te djece pripada NLE-sindromu pa je učestalost navedenog stanja veća nego što se dosad znalo.

Patologija. Usprkos malom broju patohistoloških nalaza kod svih obduciranih fetusa ili neonatusa nađeni su nedostatak i degeneracija tkiva atrioventrikularnog čvora i njegova zamjena fibrozom, kalcifikacijom i masnim tkivom, dok je distalni dio provodnog sustava normalan. Mora se reći da kod nekih bolesnika taj proces bude proširen na druge dijelove endomiokarda s morfološkom i hemodinamskom slikom miokardijalne fibroelastoze zbog stanične upalne infiltracije. Neki autori tu činjenicu tumače tako da je pojava KAVB-a usputna kod opširnijega fetalnog miokarditisa induciranog majčinim autoprotutijelima. Usprkos svim proturječnostima može se zaključiti ovo: 1. maternalna autoprotutijela središnji su čimbenik patoloških zbivanja u miokardu fetusa, 2. alternativni antigen koji reagira s majčinim autoprotutijelima može primarno biti lokaliziran u središtu srčane stanice, ali se tijekom razvoja srca prenosi na njegovu površinu, 3. reakcija antigen-protutijelo nije dostatna za razvoj patoloških zbivanja, već se pretpostavlja utjecaj okolišnih i genskih čimbenika, 4. ne treba zanemariti opisani utjecaj anti-Ro/La na poremećaj transporta kalcija kroz kalcijeve kanale u ventrikulocitima, što ukriženom reakcijom autoprotutijela s proteinskim receptorima kalcijevih kanala dovodi do posljedične fibroze. Ako se napomene da postoje i brojna druga istraživanja koja pokušavaju razjasniti gore opisane fenomene, jasno je da predstoji još dugi put do potpunog razjašnjenja zbivanja kod NLE-sindroma i razvoja KAVB-a.²⁷

Klinički pristup potpunom atrioventrikularnom bloku kod NLE-sindroma. Zahvaljujući fetalnoj ehokardiografiji, danas se većinom KAVB dijagnosticira *in utero* ako se uoči pojava rane fetalne bradikardije. Ona nije uvijek izraz kompletno razvijenog AV-bloka, već se on najčešće razvija postupno, produženjem PR-intervalu, a potom AV-blok II do KAVB-a. Točan razvoj, nažalost, ne može se pratiti jer nema intrauterinog elektrokardiograma, ali se pri dijagnostici služimo jednodimenzionalnim M-prikazom i doplerskom procjenom stanja. U svakom slučaju, kad se posumnja na patološku bradikardiju koja vodi prema KAVB-u, najprije valja isključiti spomenute morfološke kardijalne anomalije u sklopu prirodnih srčanih grješaka, a potom anamnezu usmjeriti na moguću sistemsku bolest majke. Doplerska studija trajanja PR-intervalu na većem broju bradikardija u fetusa majki sa sistemskom bolesti u razdoblju od 16. do 24. gestacijskog tjedna pokazuje da se čak u trećine fetusa razvija prolazno produženje PR-intervalu, moguća tranzitorna pojava AV-bloka II, ali da se KAVB razvija samo u manjeg broja djece u 6 dana od početka procesa. Zahvaljujući napretku u procjeni funkcije fetalnog miokarda prema odnosu E i A-vala u doplerskoj analizi te ocjeni funkcije desne ili lijeve klijetke na osnovi takozvanog Tei-indeksa, može se pratiti i miokardijalna disfunkcija u slučaju razvoja upalne kardiomiopatije (fibroelastoza) uzrokovane maternalnim autoantitijelima. Prema dostupnim studijama, čini se da se KAVB razvije tek u 10% djece s opisanom predispozicijom, a vidi se također da se razvoj KAVB-a može vjerojatno zaustaviti pravodobnim davanjem deksametazona. Može se zaključiti da kod djeteta rođenog s KAVB-om kao posljedicom anti-SSA/Ro-protutijela ne dolazi do normalizacije AV-provođenja, već ono ostaje trajno. Fetalnim se kardiolozima preporučuje da fetus majki s sistemskom bolesti (lupus, sklerodermija, MCTD ili nediferencirana sistem-ska bolest) koje imaju anti-Ro/La-protutijela pregledaju prije navršenoga 15. tjedna trudnoće i kontroliraju između 16. i 24. gestacijskog tjedna jedanput na tjedan. Pri tome doplerskim mjerenjem PR-interval ne bi smio

prelaziti 150 ms, a prati se i eventualni razvoj trikuspidalne regurgitacije i/ili atrijski ehodenzitet. Neki su autori u predestiniranih fetusa u kojih se ipak razvio KAVB, registrirali i druge aritmije, kao što su premturane supraventrikularne i ventrikularne kontrakcije te supraventrikularne tahikardije.^{27,28}

Liječenje kongenitalnoga srčanog bloka. Iako postoje različita iskustva, na osnovi izvješća iz literature na većim skupinama oboljelih, može se zaključiti da liječenje pravodobno dijagnosticiranog KAVB-a fluoriranim glukokortikoidima (deksametazon i betametazon) daje pozitivne rezultate glede postotaka preživjelih. Ako se pojavi bradikardija ispod 55/min, s konsekutivnim hidropsom i perikardijalnim izljevom, valja uključiti i β -adrenergičke stimulatore. Jednogaodišnje preživljavanje tako liječenih je 95% u odnosu prema potpuno neliječenima, gdje je preživljavanje oko 50%. Kod europskih istraživača prevladava mišljenje da je primjena deksametazona upitna s obzirom na moguće neželjene utjecaje na razvoj ploda (oligohidramnion, intrauterini zaostatak u rastu, adrenalna supresija, negativan utjecaj na razvoj mozga, moguće poticanje razvoja dijabetesa). Čini se, ipak, da je najrazboritije dati spomenutu terapiju ako se pojave smetnje AV-provođenja koje pobuđuju sumnju na mogući razvoj KAVB-a u vrijeme 16. i 17. gestacijskog tjedna, a beta-adrenergički stimulator pri pojavi bradikardije ispod 55/min. Liječenje intravenskim imunoglobulinima daje također proturječne zaključke. Ako se zbog bradikardije razvije hidrops, može se obaviti porođaj carskim rezom, drenirati izljevi i poticati rad srca izoproterenolom i elektrostimulacijom. Iako neka djeca i s kompletnim AV-blokom mogu doseći razdoblje adolescencije (kada se kod sve djece s KAVB-om preporučuje ugradnja elektrostimulatora), u djece koja moraju odmah postpartalno primiti elektrostimulaciju, desetogodišnje preživljenje veće je od 80%.²⁹⁻³¹

Uz ovdje opisane poveznice kardiologije i reumatologije osobito su važni i drugi aspekti koji se odnose na embrionalnu dob, odnosno fetalno razdoblje, a pri tome se u prvom redu misli na odnos metotreksata i folne kiseline u perikonceptijskom razdoblju (dva mjeseca prije i dva mjeseca nakon začeća) te na odnos Botallova duktusa i antiproglandinskih lijekova u kasnoj trudnoći. Postoje i drugi važni aspekti reumatologije u trudnoći, ne samo glede utjecaja reumatskih bolesti i lijekova na embrio i fetus već i utjecaj tih čimbenika na trudnicu. Nadamo se da ćemo u budućnosti o ovim problemima zajednički više razmišljati.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

LITERATURA

- Gross L. The cardiac lesions in Libman-Sacks disease with consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. *Am J Pathol.* 1940;16:375-407.

- Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Int Med.* 1924;33:701-37.
- Ansari A, Larson PH. Heart disease in systemic lupus erythematosus: diagnosis and management. *Tex Heart Inst J.* 1985;12(1):9-21.
- Malčić I, Senečić Irena, Dasović A, Radonić M. Prijeteća perikardijalna tamponada kao prvi simptom sistemnog eritemskog lupusa u dvoje djece. *Reumatizam.* 1995;42:9-22.
- Malčić I, Jelačić D, Šarić D, Kniewald H, Jelušić M, Rojnić-Putarek N i sur. Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza biopata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. *Liječ Vjesn.* 2004;126: 227-34.
- Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A i sur. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992;51: 156-9.
- Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(Suppl 4):iv8-13.
- Cervera R, Piette JC, Font J i sur. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27.
- Krause I, Lev S, Fraser A i sur. Close association between valvular disease and central nervous system manifestations in antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1490-3.
- Follansbee WP. The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Curr Probl Cardiol.* 1986;11:241-98.
- Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI i sur. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* 1990;17:656.
- Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:841-60.
- Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2002;140: 450-5.
- Malčić I. Kawasakijeva bolest. U: Jalušić M, Malčić I (ur.). *Pedijatrijska reumatologija.* Zagreb: Medicinska Naklada; 2014. str. 257-262.
- Malčić I, Dasović Buljević A, Marasović D, Buljević B, Pleša Z, Aberle N, Malenica B. Various clinical presentation of polyarthritis nodosa (PN): *Revue du Rhumatisme. Suppl* 1997; 10:224S.
- Buljević VA, Delić-Brkljačić D, Trbušić M, Malčić I. Infarkt miokarda kao posljedica preboljelog nodoznog poliarteritisa. *Reumatizam (u tisku).*
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-92.
- Jelušić M, Kostić L, Frković M, Davidović M, Malčić I. Vaskulitisi u dječjoj dobi: retrospektivna studija u razdoblju od 2002. do 2012. godine u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. *Reumatizam.* 2015;62:6-10.
- Malčić I, Detoni P, Kniewald H, Bartoniček D, Dilber D, Dietrich D i sur. Takayasu arteritis i moguće kardiološke reperkusije u dječjoj dobi. *Reumatizam.* 2015;62:22-26.
- Brucato A, Jonzon A, Friedman D, Allan LD, Vignati G, Gasparini M i sur. Proposal for a new definition of congenital complete block. *Lupus.* 2003;12:427-35.

21. Reichlin M, Brucato A, Frank MB, Maddison PJ, McCubbin VR, Wolfson-Herreman G i sur. Maternal connective tissue disease and congenital heart block (letter). *N Engl J Med.* 1985;312:1328–9.
22. Alspaugh MA, Maddison P. Resolution of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arthritis Rheum.* 1979;22:796–8.
23. Dörner T, Chaoui R, Feist E, Goldner B, Yamamoto K, Hiepe F. Significantly increased maternal and fetal IgG autoantibody levels to 52 kD Ro (SS-A) and La (SS-B) in complete congenital heart block. *J Autoimmun.* 1995;8:675–84.
24. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1360–6.
25. Miranda ME, Tseng CE, Rashbaum W, Ochs RL, Casiano CA, Di Donato F i sur. Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes. *J Immunol.* 1998;161:5061–9.
26. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* 2006;45:iv8–iv13.
27. Malčić I, Kniewald H, Benjak V, Dorner S. Kongenitalni atrioventrikularni blok – neonatalni lupusni sindrom. Congenital Heart AV-Block – Neonatal lupus syndrome. *Pediatr Croat.* 2004;48: 121–5.
28. Buyon JP, Kim MY, Copel JA, Friedman DM. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1723–7.
29. Tseng CE, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:31–54.
30. Brucato A, Franceschini F, Buyon JP. Neonatal lupus: long term outcomes of mothers and children and recurrence rate. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:467–73.
31. Malčić I, Škrablin-Kučić S. Fetalna i neonatalna kardiologija, Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Bradikardija, etiologija kompletnog atrioventrikularnog bloka, neonatalni lupusni sindrom; str. 194–206.

VAŽNOST TRANZICIJE U REUMATOLOŠKOJ SKRBI

THE IMPORTANCE OF TRANSITION IN RHEUMATOLOGY

Mandica Vidović¹, Miroslav Mayer²

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, 10000 Zagreb, Vinogradska 29, Hrvatska; ²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, 10000 Zagreb, Kišpatićeva 12, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Mandica Vidović, dr. med.

Klinika za pedijatriju

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb

tel.: 01 23787579; faks: 01 3768284

e-mail: vidovicmand@yahoo.com

Primljeno: 9. rujna 2016.

Prihvaćeno: 16. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatske bolesti – liječenje; Juvenilni artritis – psihologija, liječenje; Stalna zdravstvena skrb – organizacija; Prelaz u zdravstvenu skrb za odrasle – organizacija; Organizacijski modeli; Tranzicija bolesnika; Reumatologija – organizacija

SAŽETAK. Reumatske bolesti jedne su od najčešćih kroničnih bolesti dječje dobi. Otprilike 30 – 70% pedijatrijskih reumatoloških bolesnika ulazi u odraslu dob s određenom aktivnosti bolesti, odnosno s određenim stupnjem funkcionalnih ograničenja i psihosocijalnih teškoća. Tranzicija je svrhovito i planirano prevođenje kroničnoga pedijatrijskog bolesnika na adultnu zdravstvenu skrb. To je proces u kojem se adolescenti s kroničnim bolestima pripremaju za samostalnu brigu o svojem zdravlju i životu. Uspostavom koordinirane tranzicijske službe omogućit će se bolja kontrola bolesti, smanjiti dugotrajne posljedice, radna nesposobnost i nepotrebni zdravstveni troškovi, a bolesnicima omogućiti kvalitetan život.

KEYWORDS: Rheumatic diseases – therapy; Arthritis, juvenile – psychology, therapy; Continuity of patient care – organization and administration; Transition to adult care – organization and administration; Models, organizational; Patient transfer; Rheumatology – organization and administration

ABSTRACT. Rheumatic diseases are among the most common chronic diseases of childhood. Between 30 and 70% of pediatric rheumatology patients reach adulthood with some disease activity, functional limitations, or psychosocial problems. Transition is the purposeful, planned move of chronic pediatric patients from pediatric to adult care. It is a process in which adolescents with chronic conditions prepare for independent care for their health and life in general. The establishment of transitional services will ensure better disease control, limit long-term complications, work loss, and unnecessary health care costs, and increase quality of life.

Uvod

Reumatske bolesti jedne su od najčešćih kroničnih bolesti dječje dobi. Napredak medicine, posebno dijagnostičkih metoda kojima se brzo i jednostavno dolazi do dijagnoze, promijenio je pristup liječenju reumatskih bolesti u djece. Donedavno je glavni cilj liječenja bilo ublažavanje boli i smirivanje upale, međutim, posljednjih nekoliko desetljeća otkrićem bioloških lijekova cilj postaje postizanje rane, potpune i trajne remisije.¹

Unatoč tomu postoje istraživanja koja pokazuju da određeni broj djece s juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u odraslu dob ulazi sa znakovima akutne upale, dok su bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom koji je počeo u djetinjstvu pod većim rizikom od razvijanja komplikacija u odrasloj dobi.^{2–4} Otprilike 30

– 70% pedijatrijskih reumatoloških bolesnika ulazi u odraslu dob s određenom aktivnosti bolesti, odnosno s određenim stupnjem funkcionalnih ograničenja i psihosocijalnih teškoća.² Zato je jasna potreba da se takvi bolesnici ne izgube iz praćenja.

Za svako dijete adolescencija nije samo nagli tjelesni rast i spolni razvoj, nego je razdoblje razvoja identiteta, stajališta i osamostaljivanja. U tom su razdoblju djeca sklona utjecaju vršnjaka i izložena rizičnim oblicima ponašanja.^{5,6} Također je to razdoblje u kojem se donose odluke o budućnosti u smislu odabira budućeg zanimanja. Jednake promjene prolaze zdrava i bolesna djeca, ali o tome kako će ova faza proći za djecu koja boluju od kroničnih bolesti ovisit će njihovo kasnije funkcioniranje, radna sposobnost i kvaliteta života.⁷

Adolescenti s kroničnim bolestima skloni su negiranju svojeg stanja, zanemaruju redovito uzimanje terapije te ne prihvaćaju autoritet roditelja, nastavnika i liječnika.⁸ Najbolji su primjer djeca sa šećernom bolesti tipa 1 koja u adolescenciji imaju lošiju kontrolu glikemije.^{9,10}

U većini razvijenih zemalja za djecu i adolescente oboljele od reumatskih bolesti brine se multidisciplinarni tim pedijatrijskih reumatologa, medicinskih sestara, fizijatarata, fizioterapeuta, psihologa, nutricionista i radnih terapeuta, a ovisno o dijagnozi i supspecijalisti drugih područja (npr. pedijatrijski gastroenterolozi, nefrolozi, oftalmolozi, dermatolozi, radiolozi i dr.). U pedijatriji žarište nije samo na određenoj bolesti već i na praćenju somatskog i psihomotornog rasta i razvoja, spolnog sazrijevanja i prilagodbe okolini. Prelaskom na adultnu skrb žarište je na bolesti, a manje na drugim aspektima života.^{11,12}

Razlike pedijatrijske i adultne medicine prikazane su u tablici 1.

TABLICA 1. Razlike pedijatrijske i adultne medicine
TABLE 1. Differences between pediatric and adult medicine

Pedijatrijska skrb	Adultna skrb
- žarište na obitelji (roditelji sudjeluju)	- žarište na bolesniku
- socijalni moment	- orijentirana na bolest (aktivnost bolesti, nuspojave lijekova, ...)
- opuštena, neformalna atmosfera	- formalna atmosfera
- naglasak na rastu i razvoju, školovanju, socijalnom funkcioniranju	- naglasak na terapiji, redovitom uzimanju lijekova i samostalnosti

Što je tranzicija i zašto je važna

Tranzicija je svrhovito, planirano prevođenje kroničnoga pedijatrijskog bolesnika na adultnu zdravstvenu skrb.¹³ To je proces u kojem se adolescenti s kroničnim bolestima pripremaju za samostalnu brigu o svojem zdravlju i životu. Tranzicija je holistički, multidimenzionalni, multidisciplinarni i aktivni proces koji treba zadovoljiti medicinske, psihosocijalne i edukacijske/vokacijske potrebe kronično bolesnog adolescenta.¹⁴ To nije štafetna utrka u kojoj se bolesnik u trku predaje adultnom reumatologu, nego je to maraton koji počinje danom postavljanja dijagnoze.¹⁵

U ovom razdoblju briga, ali i odgovornost za bolest postupno prelazi s roditelja/skrbnika na bolesnog adolescenta. Katkad je to povezano s određenim stupnjem nepovjerenja roditelja/skrbnika zbog gubitka kontrole nad svojim adolescentom i njegovim stanjem. Zahtijeva vještinu i znanja, a ako se ne provede dobro, rezultira gubitkom iz praćenja i lošim pokazateljima zdravstvenog stanja te gomila nepotrebne troškove za zdrav-

stveni sustav zbog hitnih hospitalizacija i razvoja komplikacija uzrokovanih lošom kontrolom bolesti.^{16,17}

Kako to rade drugi?

Prepoznajući važnost dobro osmišljenog i koordiniranoga tranzicijskog programa, neki su centri donijeli formalizirane programe tranzicije. Nacionalni je centar za tranzicijsku skrb u SAD-u u sklopu svojega programa „Got Transition“ donio šest ključnih elemenata za dobru tranziciju. Oni uključuju tranzicijski program donesen u skladu sa zakonom i modelima zdravstvene zaštite, osnivanje registra bolesnika za tranziciju, procjenu spremnosti svih uključenih u tranziciju, izradu individualnog plana, komunikaciju između pedijatarata i adultnih liječnika i završetak tranzicije.¹⁸ Pedijatrijski reumatolozi u Sjevernoj Americi organizirani su u *Childhood Arthritis and Rheumatology research Alliance* – (CARRA), organizaciju koja se također uključila u ovaj proces.

U Belgiji je aktivan program *Don't Retard (Devices for the Optimisation of Transfer and Transition of Adolescents with Rheumatic Disorders)* koji ima tim s pedijatrom i internistom, medicinskom sestrom koja je koordinator i drugim stručnjacima koji se uključuju prema potrebi.¹⁹ Program ima šest posjeta tijekom 1,5 godina koji uključuju individualne posjete pedijatru i internistu, jedan zajednički, zatim radionice za savladavanje vještina i „otvoreni dan“ u adultnoj bolnici za bolesnike i njihove roditelje.

I druge zemlje razvijaju svoje programe. U SR Njemačkoj tranziciju djelomično olakšavaju registri. U pedijatrijskoj dobi svi bolesnici s JIA na biološkoj terapiji uključeni su u BiKeR (*Biologika in der KinderRheumatologie*) – registar koji uz osnovne podatke sadržava one o stadiju bolesti i terapiji. Prelaskom u odraslu dob bolesnici se sele u JuMBO (*JuVenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation*) – registar u kojem su bolesnici na klasičnim lijekovima koji modificiraju bolesti i na biološkoj terapiji. Više od 75% bolesnika uspješno je prešlo adultnom reumatologu i bez prekida nastavilo s terapijom.²⁰ U Berlinu tranzicijski program financira zdravstveno osiguranje. Pokazao se uspješnim, ali je ograničen samo na užu područje.²¹

Kada uključiti bolesnika u tranzicijsku ambulantu?

Ne postoji suglasje o tome koja je dob idealna za uključivanje u tranzicijski proces. Prema nekima, to je već s 10 – 12 godina, a neki centri imaju tranzicijske klinike od 16. do 21. godine. Važno je znati da se u odluku o trenutku uključivanja u tranzicijski program ne treba voditi samo brojem navršениh godina nego i zdravstvenim stanjem, odnosno aktivnosti bolesti, stupnjem dosegnute fizičke i psihosocijalne zrelosti te ozračjem u obitelji bolesnika.

Rani početak kod nekih je centara samo uvod u proces, jer se bolesnik i njegova obitelj postupno uče vještina potrebna za tranziciju.^{22,23} Usporedbom programa koji počinju ranije u odnosu prema onima koji počinju neposredno prije punoljetnosti primijećeno je da su vještine i znanja bolesnika iz grupe koja ranije počinje s tranzicijom značajno veći.^{14,24}

Proces tranzicije treba privesti kraju izlaskom iz adolescencije jer je to doba koje se poklapa sa završetkom obaveznog školovanja i trenutak u kojem se donosi odluka o budućem zanimanju te je važno bolesnika osamostaliti, upoznati sa svim opcijama, ali i ograničenjima.^{25,26} Tablica 2. prikazuje faktore koje treba uključiti u planiranje individualnoga tranzicijskog plana.

Tranzicija završava transferom. To je jednokratni događaj označen fizičkim prelaskom u adultnu skrb.¹⁸

TABLICA 2. Teme koje treba sadržavati individualni tranzicijski plan

TABLE 2. Crucial topics for individual transition plans

Zdravlje	Artritis – poznavanje bolesti i ishoda liječenja – prevencija boli i umora – samostalni odlazak na pregled i uzimanje lijekova – poznavanje svih postupaka u dijagnostici i liječenju (punkcije, radiološke pretrage,...) – samostalna organizacija putovanja (lijekovi, eventualne zapreke, osiguranje,...)
	Genetičko savjetovanje ako je potrebno Fizička aktivnost Spavanje Spolni život Ovisnosti: pušenje, alkohol, droge
Svakodnevni život	svakodnevni kućni poslovi, samostalnost, organizacija putovanja u školu/na posao, vožnja automobila, ugovaranje zdravstvenog osiguranja i procjena stupnja invaliditeta, društveni život, uključivanje u udruge bolesnika
Edukacija/posao	plan edukacije, profesionalna orijentacija i pronalaženje posla u skladu s aktivnosti bolesti

Potpuni prijelaz adultnom reumatologu događa se između 16. i 20. godine. Trenutak transfera ne bi trebao biti određena kronološka dob, nego trenutak u kojem je bolesnik potpuno spreman.

Modeli tranzicije

Postoji izrazita heterogenost u tranzicijskim modelima u pojedinim zemljama tako da je praćenje ishoda tog procesa prilično složeno. Postoji nekoliko modela tranzicije: (1) direktna, koja uključuje samo komunikaciju i razmjenu informacija, (2) sekvencionirana, koja uključuje organizaciju ambulante za adolescente oboljele od određene kronične bolesti, (3) razvojna, koja uključuje rad s bolesnicima na savladavanju vještina potrebnih za samostalnu brigu o sebi i svojem

zdravlju i razvoj službi za potporu bolesnicima te (4) profesionalna, kojom se samo predaje medicinska dokumentacija.²⁶

Najvažnije je zadovoljiti ove kriterije: proces treba biti orijentiran na bolesnika i njegovu budućnost, mora uključiti roditelje/skrbnike, početi ranije, biti multidisciplinarnan, dinamičan i fleksibilan i osigurati koordiniranu i neprekinutu zdravstvenu skrb prilagođenu dobi i stupnju razvoja.²⁷ Tranzicijska služba može biti organizirana u pedijatrijskom ili adultnom okruženju, ali nisu rijetke ni samostalne tranzicijske klinike u kojima rade pedijatrijski i adultni reumatolozi s multidisciplinarnim timom. Nažalost, ne postoji suglasje ni o modelu, ni o vremenu prelaska ili trajanja tranzicije.²⁸

Sustav ne prepoznaje ni mlađe odrasle osobe s kroničnim bolestima koje tek ulaze u adultnu skrb te se teže snalaze, a i brojčano su u manjini u odnosu prema ostaloj populaciji kroničnih odraslih bolesnika.¹⁰ Danas se počinju organizirati takve klinike (*Young Adults with Rheumatic Disease – YARDS*), koje zbrinjavaju bolesnike od 18 do 24 godine.²⁹

U našoj zemlji postoje podaci o tranzicijskim ambulantama za pedijatrijske bolesnike oboljele od upalnih bolesti crijeva i reumatoloških bolesti. Prvu zajednički provode pedijatri internisti gastroenterolozi iz kliničkih odjela/zavoda na području grada Zagreba, organizirana je u tri posjeta i praćenje ishoda planira se tijekom dvije godine.⁶

Reumatološka radi unatrag 5 godina, a organizirana je prema francuskome modelu koji podrazumijeva jedan zajednički pregled uz prijenos informacija, ali i prvi zajednički kontakt s pacijentom i roditeljima – dakle, direktna tranzicija. Uz to je ostavljeno prijelazno razdoblje od minimalno godinu dana u kojem se bolesnik ili roditelj/skrbnik mogu obratiti i pedijatru. Trajno ostaju otvoreni dobri komunikacijski kanali između pedijatra i reumatologa, a o diferentnijim se pacijentima diskutira i nakon prijelaza u adultnu skrb.³⁰

Tko sudjeluje u tranziciji?

U procesu tranzicije sudjeluje tim koji uključuje bolesnika i njegovu obitelj, pedijatra reumatologa, adultnog reumatologa i medicinske sestre, ali i fizioterapeuta, psihologa, socijalnog radnika i nutricionista ako su dio ustanove koja provodi tranziciju. Obično se jedna osoba imenuje koordinatorom tranzicijske ambulante. Prema podacima različitih modela, to je najčešće medicinska sestra, katkada su to i fizioterapeuti i radni terapeuti, rjeđe liječnici.³⁰

Koordinator je odgovoran za organizaciju sastanaka, edukaciju bolesnika o vještina koje su potrebne za tranziciju, edukaciju obitelji i obično je dostupan za sva pitanja. Vještine koje adolescent stječe poklapaju se sa psihosocijalnim razvojem karakterističnim za tu dob, a uključuju konsolidaciju identiteta, osamostaljivanje od

roditelja/skrbnika, uspostavljanje „odraslih“ odnosa s osobama iz okružja i donošenje odluke o budućem zanimanju. Kronično bolesni adolescenti moraju još naučiti sve o svojoj bolesti, liječenju i komplikacijama, biti svjesni o postojanju određenih ograničenja koja su posljedica bolesti i moraju postati samostalni u brizi za svoje zdravlje.^{12,31}

Roditelji su također važan element tranzicije. Svaki tranzicijski program mora osigurati prisutnost roditelja/skrbnika, ali žarište treba postupno prebaciti na bolesnika, ne zaboravljajući da se u ovaj proces upleću odnosi roditelja i djeteta, ali i roditelja i liječnika.^{32,33} Katkad je proces tranzicije i proces u kojem roditelji napokon dopuštaju svojoj djeci da odrastu.³⁴

Samostalnost je najvažniji element tranzicijskog procesa. Danas postoje različiti oblici pomoći koji su razumljivi i privlačni adolescentima, a to su pisani materijali (brošure i sl.) i internetske stranice. U istraživanju koje je uključilo bolesnike s JIA između 10. i 27. godine 97,9% ih se služilo internetom, 77% svakodnevno, ali ih je samo 26% potražilo informacije o svojoj bolesti na mreži.^{34,35}

Tablica 3. prikazuje neke internetske stranice za pomoć pri tranziciji.

TABLICA 3. Internetske stranice za pomoć pri tranziciji
TABLE 3. Websites with useful transition information

Velika Britanija	http://www.transitioninfonetwerk.org.uk
	http://www.dh.gov.uk/transition
	http://www.dreamteam-uk.org
	http://www.transitionpathway.co.uk
	http://www.youngminds.org.uk/publications/booklets/adulthood.php
	http://www.tsa.uk.com
Australija	http://www.rch.org.au/transition
SAD i Kanada	http://www.door2adulthood.com
	http://hctransitions.ichp.edu
	http://depts.washington.edu/healthtr/index.html
	http://chfs.ky.gov/ccshcn/ccshcntransition.htm

Problemi na koje nailazi kod tranzicije

Prvi problem kod organizacije tranzicijske službe jest financiranje, jer većina sustava zdravstvenog osiguranja jasno odvaja pedijatrijsku od adultne populacije pa je istodobni rad pedijatra i internista potrebno zasebno organizirati.³⁶ Također je pri kreiranju modela tranzicije i njezine implementacije potrebno odrediti odgovornu osobu, uglavnom su to ugledni stručnjaci, pedijatrijski i adultni reumatolog koji su nosioci tog procesa na nacionalnoj razini.³⁷

Edukacija timova također je manjkava, najviše zbog potrebe za promjenom kurikuluma ne samo za liječni-

ke već i za ostale zdravstvene radnike. U SAD-u se počelo s uvođenjem edukacije o tranziciji na nivou diplomске i poslijediplomske nastave. U jednom istraživanju samo je 15% internista reklo da bi se upustilo u praćenje bolesnika s cističnom fibrozom, dok bi njih 91% liječilo bolesnika s hipertenzijom bez ikakve zadržke.¹⁸

Postoje naravno i problemi povezani s bolesnicima tijekom tranzicije u smislu izostajanja s pregleda, neredovitog uzimanja terapije i na kraju gubitka iz praćenja. Razlozi su razni, može biti da je bolest u nekoj fazi remisije, moguće je da se bolesnik preseli iz dotadašnjeg mjesta stanovanja, zauzet je novim životom (polazak na studij, započinjanje posla i sl.) ili se u njemu ne snalazi.³⁸

Isto tako adultni reumatolozi nailaze na probleme zbog nedovoljnog iskustva s reumatskim bolestima dječje dobi, nemaju toliko vremena zbog preopterećenosti velikim brojem bolesnika, često se mijenjaju liječnici u ambulanti i savjeti se više prenose pismenim nalazima nego razgovorom.^{15,39}

Procjena uspjeha tranzicije

U procjeni uspjeha tranzicije mogu nam pomoći razni alati kao što je upitnik o spremnosti za prijelaz, npr. *Transition Readiness Assessment Questionnaire* – TRAQ, kojim se prati napredak adolescenta u tranzicijskom procesu.³⁹ Tu su i upitnik *Home, Education/Employment, Activities, Drugs, Sexuality and Suicide/Depression* – HEEADSS te *Rheumatology Adolescent Planner* – RAP koji pomažu procijeniti psihosocijalni aspekt tranzicije i usmjeriti tim.⁴⁰

Studija u UK pokazala je da koordinirani tranzicijski proces utječe na poboljšanje opće i s bolesti povezane kvalitete života (*Health Related Quality of Life, Juvenile Arthritis Quality of Life* – HRQOL) također su manje subjektivne tegobe kao što je bol, redovitije je pohađanje škole i bolje funkcioniranje u obitelji i među vršnjacima.¹⁴

Na kraju ostaje dilema: trebamo li se koristiti pedijatrijskim ili adultnim mjerama za procjenu aktivnosti bolesti i stupanj remisije? Istraživanje koje je uspoređivalo *Childhood Health Assessment Questionnaire* – CHAQ i *Health Assessment Questionnaire* – HAQ nije pokazalo statistički značajnu korelaciju. Budući da je studija bila kratka i s malo bolesnika, potrebna su daljnja istraživanja te se preporučuje do kraja tranzicije bolesnikovo stanje evaluirati s oba upitnika.⁴¹

Zaključak

Iako ne postoje čvrsti dokazi koji je tranzicijski model najbolji, postoje pokazatelji koji podupiru potrebu za multidisciplinarnim planiranjem i koordinacijom tog procesa. Osim što će se u tranzicijskom postupku prenijeti sve važne informacije o zdravstvenom stanju,

jednako je važno naučiti adolescenta da samostalno živi, školuje se i brine se za svoje obaveze vezane za očuvanje zdravlja. Tranzicija znatno utječe na edukaciju adultnih i pedijatrijskih reumatologa i otvara širom vrata znanstvenoj i stručnoj suradnji te longitudinalnim registrima oboljelih od reumatskih bolesti.

Tranzicija je područje bogato mogućnostima, ali bez suradnje bolesnika, njihovih obitelji, medicinskih profesionalaca, suradnih službi i pružatelja zdravstvene usluge sve će ostati samo na pojedinačnim akcijama nekolicine entuzijasta. Možda je aktiviranje stručnih društava jedan od načina da se problem tranzicije kroničnih pedijatrijskih bolesnika podigne na nacionalnu razinu i time bolesnicima osigura budućnost jednakih mogućnosti i kvalitete.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

- Bukovac LT, Vidovic M, Lamot L, Perica M, Harjacek M. [Guidelines on biologic drugs for the treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA)]. *Reumatizam*. 2013;60(1):57–66.
- Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M i sur. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2392–401.
- Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1989–99.
- Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, Katz P i sur. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1152–9. PMID: 3755501.
- Goodhand J, Hedin CR, Croft NM, Lindsay JO. Adolescents with IBD: the importance of structured transition care. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):509–19.
- Trbojević T, Hojsak I, Ivković L, Kolaček S. Uloga tranzicijske klinike u zdravstvenoj zaštiti adolescenata s kroničnom upalnom bolesti crijeva. *Liječ Vjesn*. 2016;138:93–8.
- Gerhardt CA, McGoron KD, Vannatta K, McNamara KA, Taylor J, Passo M i sur. Educational and occupational outcomes among young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1385–91.
- Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child*. 2004;89(10):943–9. PMID: 1719690.
- Desir B, Seidman EG. Transitioning the paediatric IBD patient to adult care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(2):197–212.
- Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):548–53.
- Fleming E, Carter B, Gillibrand W. The transition of adolescents with diabetes from the children's health care service into the adult health care service: a review of the literature. *J Clin Nurs*. 2002;11(5):560–7.
- Schidlow DV, Fiel SB. Life beyond pediatrics. Transition of chronically ill adolescents from pediatric to adult health care systems. *Med Clin North Am*. 1990;74(5):1113–20.
- Blum RW. Introduction. Improving transition for adolescents with special health care needs from pediatric to adult-centered health care. *Pediatrics*. 2002;110(6 Pt 2):1301–3.
- McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):161–8.
- McDonagh JE, Kelly DA. Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50(6):1561–83, xi-xii.
- McDonnell WM, Kocolas I, Roosevelt GE, Yetman AT. Pediatric emergency department use by adults with chronic pediatric disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(6):572–6.
- Lam PY, Fitzgerald BB, Sawyer SM. Young adults in children's hospitals: why are they there? *Med J Aust*. 2005;182(8):381–4.
- Sharma N, O'Hare K, Antonelli RC, Sawicki GS. Transition care: future directions in education, health policy, and outcomes research. *Acad Pediatr*. 2014;14(2):120–7. PMID: 4098714.
- Hilderson D, Westhovens R, Wouters C, Van der Elst K, Goossens E, Moons P. Rationale, design and baseline data of a mixed methods study examining the clinical impact of a brief transition programme for young people with juvenile idiopathic arthritis: the DON'T RETARD project. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003591. PMID: 3856617.
- Niewerth M, Minden K, Klotsche J, Horneff G. [Therapy of juvenile idiopathic arthritis in early adulthood with biologics: transition from pediatric to adult care]. *Z Rheumatol*. 2014;73(6):532–40.
- Minden K, Niewerth M, Muther S. [Berlin transition program: from adolescents to adults in rheumatology treatment]. *Z Rheumatol*. 2014;73(6):526–31.
- Pinzon JL, Jacobson K, Reiss J. Say goodbye and say hello: the transition from pediatric to adult gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2004;18(12):735–42.
- McDonagh JE. Transition of care from paediatric to adult rheumatology. *Arch Dis Child*. 2007;92(9):802–7. PMID: 2084009.
- Wolf-Branigin M, Wolf-Branigin K, Israel N. Complexities in attracting and retaining direct support professionals. *J Soc Work Disabil Rehabil*. 2007;6(4):15–30.
- de Silva PS, Fishman LN. Transition of the patient with IBD from pediatric to adult care—an assessment of current evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1458–64.
- Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? *Arch Dis Child*. 1999;81(3):271–5. PMID: 1718076.
- McDonagh JE. Young people first, juvenile idiopathic arthritis second: transitional care in rheumatology. *Arthritis Rheum*. 2008;59(8):1162–70.
- McPheeters M, Davis AM, Taylor JL, Brown RF, Potter SA, Epstein RA, Jr. Transition care for children with special health care needs. *Pediatrics*. 2014;134(5):900–8.
- Tucker LB, Cabral DA. Transition of the adolescent patient with rheumatic disease: issues to consider. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(2):641–52, viii.

30. Telfair J, Alexander LR, Loosier PS, Alleman-Velez PL, Simmons J. Providers' perspectives and beliefs regarding transition to adult care for adolescents with sickle cell disease. *J Health Care Poor Underserved*. 2004;15(3):443–61.
31. Hardoff D, Chigier E. Developing community-based services for youth with disabilities. *Pediatrician*. 1991;18(2):157–62.
32. Geenen SJ, Powers LE, Sells W. Understanding the role of health care providers during the transition of adolescents with disabilities and special health care needs. *J Adolesc Health*. 2003;32(3):225–33.
33. Sawyer SM, Collins N, Bryan D, Brown D, Hope MA, Bowes G. Young people with spina bifida: transfer from paediatric to adult health care. *J Paediatr Child Health*. 1998;34(5):414–7.
34. Telfair J, Myers J, Drezner S. Transfer as a component of the transition of adolescents with sickle cell disease to adult care: adolescent, adult, and parent perspectives. *J Adolesc Health*. 1994;15(7):558–65.
35. Stinson JN, McGrath PJ, Hodnett ED, Feldman BM, Duffy CM, Huber AM i sur. An internet-based self-management program with telephone support for adolescents with arthritis: a pilot randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1944–52.
36. Bent N, Tennant A, Swift T, Posnett J, Scuffham P, Chamberlain MA. Team approach versus ad hoc health services for young people with physical disabilities: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002;360(9342):1280–6.
37. Price CS, Corbett S, Lewis-Barned N, Morgan J, Oliver LE, Dovey-Pearce G. Implementing a transition pathway in diabetes: a qualitative study of the experiences and suggestions of young people with diabetes. *Child Care Health Dev*. 2011; 37(6):852–60.
38. Beresford B. On the road to nowhere? Young disabled people and transition. *Child Care Health Dev*. 2004;30(6):581–7.
39. Wood DL, Sawicki GS, Miller MD, Smotherman C, Lukens-Bull K, Livingood WC i sur. The Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ): its factor structure, reliability, and validity. *Acad Pediatr*. 2014;14(4):415–22.
40. McDonagh JE, Shaw KL, Southwood TR. Growing up and moving on in rheumatology: development and preliminary evaluation of a transitional care programme for a multicentre cohort of adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *J Child Health Care*. 2006;10(1):22–42.
41. van Pelt PA, Kruize AA, Goren SS, van der Net J, Uiterwaal C, Kuis W i sur. Transition of rheumatologic care, from teenager to adult: which health assessment questionnaire can be best used? *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2):281–6.

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK MUSKULOSKELETNOG SUSTAVA U REUMATOLOGIJI U HRVATSKOJ – SADAŠNJE STANJE I NOVE PERSPEKTIVE

DIAGNOSTIC ULTRASOUND OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN RHEUMATOLOGY IN CROATIA – CURRENT STATUS AND NEW PERSPECTIVES

Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Porin Perić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: porin.peric@gmail.com

Primljeno 12. rujna 2016.

Prihvaćeno: 21. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatske bolesti – ultrasonografija; Mišićnokoštani sustav – ultrasonografija; Reumatologija – edukacija, standardi, tendencija; Kontinuirana medicinska edukacija – metode; Ultrasonografija – metode, standardi; Nazivlje; Hrvatska

SAŽETAK. Zadnjih godina primjena dijagnostičkog ultrazvuka muskuloskeletnog sustava postala je gotovo neizostavni dio svakodnevne kliničke prakse u većini reumatoloških ordinacija. Zahvaljujući naporima EULAR-a (*European League Against Rheumatism*), u Europi je primjena dijagnostičkog ultrazvuka znatno povećana. Nažalost, postoje i određeni problemi vezani uz primjenu dijagnostičkog ultrazvuka, primarno vezani uz različite načine interpretacije i standardizacije UZ nalaza od različitih izvođača UZ pretrage te nedovoljno jasni kriteriji za procjenu i dobivanje certifikata za izvođenje UZ pretrage.

U članku je prikazano sadašnje stanje u Hrvatskoj vezano uz primjenu dijagnostičkog ultrazvuka u reumatologiji, problemi s kojima se susrećemo u svakodnevnom radu i budući razvoj.

KEY WORDS: Rheumatic diseases – ultrasonography; Musculoskeletal system – ultrasonography; Rheumatology – education, standards, trends; Education, medical, continuing – methods; Ultrasonography – methods, standards; Terminology as topic; Croatia

ABSTRACT. In recent years, diagnostic ultrasound of the musculoskeletal system (MSUS) has become almost inevitable in everyday clinical practice in rheumatology. Due to the efforts of the European League Against Rheumatism (EULAR), the use of MSUS has significantly increased in Europe. Unfortunately, there are still certain open issues related to MSUS, primarily regarding different ways of interpretation of US findings, the standardization of MSUS findings, and the lack of clear criteria for assessing the competency of sonographers and their certification.

In this article, we present an overview of the current status of MSUS in rheumatology in Croatia, of different issues arising in everyday practice, as well as future perspectives.

Uvod

Reumatologija se kao struka intenzivno razvija posljednjih 20-ak godina, osobito nakon uvođenja novih farmakoterapijskih modaliteta koji uključuju primjenu glukokortikoida i citostatika (primarno metotreksata) u ranim fazama upalnih reumatskih bolesti poput reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa ili anki-lozantnog spondilitisa radi što bolje i ranije kontrole upalne aktivnosti bolesti. Posljednjih 10 – 15 godina

sve se više u liječenju bolesnika s navedenim bolestima primjenjuje i biološka terapija usmjerena prema različitim proupalnim činiteljima poput TNF-alfa, IL-1 i IL-6. Primjena muskuloskeletnog ultrazvuka (UZ) zauzima vrlo važno mjesto u dijagnostici, liječenju i praćenju takvih bolesnika. Primjenom UZ-a mogu se vrlo rano dijagnosticirati upalne promjene u zglobovima, otkriti prisutnost izljeva, sinovitisa ili čak erozije zglobnih tijela, što katkada nije moguće konvencional-

nim radiološkim tehnikama u početku bolesti. Tako možemo ranije započeti liječenje upalnih reumatskih bolesti i pratiti njegovu učinkovitost, što u konačnici povoljno djeluje na ishod liječenja.

Muskuloskeletni UZ u europskoj i hrvatskoj reumatologiji

Zadnjih godina primjena dijagnostičkog ultrazvuka muskuloskeletnog sustava postala je gotovo nezaobilazni dio svakodnevne kliničke prakse u većini reumatoloških ordinacija. Zahvaljujući naporima EULAR-a, u Europi je primjena dijagnostičkog ultrazvuka znatno povećana. Godine 2016. objavljeni su rezultati prvoga standardiziranog pregleda primjene dijagnostičkog ultrazvuka u zemljama centralne i istočne Europe u kojem su sudjelovali i liječnici iz Hrvatske koji se bave ultrazvučnom dijagnostikom. Prezentirani podatci pokazali su da je većina dijagnostičkih procedura provedena u dijagnostičke svrhe, dok je trećina provedena radi monitoriranja aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu. Devedeset devet posto izvedenih UZ pretraga utjeclo je na donošenje kliničkih odluka, a istodobno su bile korisne i za edukaciju bolesnika.¹ Nažalost, postoje i određeni problemi vezani uz primjenu dijagnostičkog ultrazvuka koji su primarno vezani uz različite načine interpretacije i standardizacije UZ nalaza od različitih izvođača UZ pretrage te uz nedovoljno jasne kriterije za procjenu i dobivanje certifikata za izvođenje te pretrage. Zadnjih godina u Europskoj uniji, Kanadi i Japanu inicijativa pod nazivom TUI (engl. *Targeted Ultrasound Initiative*) te brojni tečajevi različitog stupnja težine u EULAR-u nastoje sistematizirati i standardizirati način edukacije liječnika koji se žele baviti UZ dijagnostikom s točno programiranim načinom edukacije, polaganjem određenih praktičnih i usmenih ispita te dobivanjem certifikata za bavljenje UZ dijagnostikom.²⁻⁶

U Hrvatskoj su zadnjih nekoliko godina učinjeni veliki pomaci vezani uz primjenu dijagnostičkog ultrazvuka u reumatologiji radi što veće dostupnosti ultrazvučnih pretraga u svakodnevnom radu reumatologa, čega prije toga nije bilo. Dva su razloga za nekad prisutno nepovoljno stanje: nedostatna edukacija reumatologa iz područja ultrazvučne dijagnostike muskuloskeletnog sustava te nedovoljan broj i nedostatna kvaliteta postojećih ultrazvučnih aparata u sustavu zdravstvene zaštite. Zahvaljujući pomoći sponzora, prije 7 godina uvedeno je 6 dobrih ultrazvučnih aparata srednje klase u zdravstveni sustav. Budući da se radilo o prenosivim aparatima, uz potporu tadašnje predsjednice Hrvatskoga reumatološkog društva prof. Đurđice Babić-Naglić, djelatnici Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb (doc. Porin Perić i doc. Nadica Laktašić-Žerjavić)

uspjeli su kontinuirano održavati ultrazvučne radionice tijekom godišnjih kongresa Hrvatskoga reumatološkog društva, počevši od 2010. godine u Zadru. Te su radionice bile prvi organizirani oblik edukacije kolega reumatologa iz područja mišićno-koštanog UZ-a i dosad je organizirano ukupno 6 ultrazvučnih radionica u trajanju od 2 sata. Njima su se nastojali senzibilizirati kolege da se upoznaju s primjenom UZ-a u najčešćim reumatološkim indikacijama i educirati o osnovnim postavkama vezanim uz tehničku primjenu ultrazvuka i standardizirani ultrazvučni pregled. Navedene radionice rezultirale su s više preglednih radova objavljenih u časopisu »Reumatizam« iz područja mišićno-koštanog UZ-a, a koji su i odličan edukacijski materijal za reumatologe.⁷⁻¹² Tijekom vremena u rad ultrazvučnih radionica bili su uključeni i kolege iz drugih centara u Hrvatskoj koji su se bavili ultrazvučnom dijagnostikom. U proteklom razdoblju od 6 godina ultrazvučni je tečaj pohađalo oko 180 kolega, većinom iz Hrvatske, a bilo je i kolega iz susjednih zemalja poput Bosne i Hercegovine i Kosova. Veseli činjenica da je veći dio kolega bio mlađe životne dobi. Tijekom sljedećih godina nastavit ćemo s održavanjem ultrazvučnih radionica u sklopu godišnjih reumatoloških kongresa u Hrvatskoj.

U razdoblju od 2012. do 2015. u Hrvatskoj su organizirana 3 tečaja iz dijagnostičkog ultrazvuka osnovne (engl. *basic*) razine pod pokroviteljstvom EULAR-a, a u organizaciji Hrvatskoga reumatološkog društva i Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkoga bolničkog centra u Zagrebu, što je bilo jedan od preduvjeta za organiziranje naprednijih tečajeva u budućnosti. Na ovim izrazito međunarodnim tečajevima koji su održani na engleskom jeziku sudjelovalo je nekoliko eminentnih stranih predavača iz područja ultrazvuka lokomotornog sustava poput Esperanze Naredo, Annamarije Iagnocco, Petera Balinta i drugih, a od hrvatskih predavača sudjelovali su doc. Porin Perić i doc. Nadica Laktašić-Žerjavić. Izvršni organizator navedenih tečajeva bio je doc. Porin Perić iz Zagreba. Znanstveni organizator svih navedenih skupova bila je prof. Annamaria Iagnocco iz Italije u ime EULAR-a. Tijekom 3 godine ukupan broj bio je 59, od kojih je 38 polaznika bilo iz Hrvatske, a 21 polaznik iz inozemstva.^{13,14}

U Zagrebu je od 22. do 24. siječnja 2016. godine održan i prvi ultrazvučni tečaj iz područja muskuloskeletnog sustava srednje (engl. *intermediate*) razine pod pokroviteljstvom EULAR-a, a u organizaciji Hrvatskoga reumatološkog društva i Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Na tečaju su sudjelovali poznati strani predavači, kao i na osnovnoj razini poput Esperanze Naredo, Annamarije Iagnocco, Petera Balinta, Francesca Porte, Nemanje Damjanova i drugih, a od hrvatskih predavača doc. Porin Perić i doc. Nadica Laktašić-Žerjavić. Organiza-

tori su bili isti kao i na osnovnim tečajevima: iz Hrvatske doc. Porin Perić, a u ime EULAR-a znanstveni organizator i predavač na skupu prof. Annamaria Iagnocco iz Italije kao predsjednica *Standing Committee on Education and Training* pri EULAR-u. Na skupu je sudjelovala i dr. Esperanza Naredo kao predavačica i predsjednica *Standing Committee on imaging* pri EULAR-u, što je pridonijelo važnosti i kvaliteti skupa.^{13,14} Napominjemo da je navedeni ultrazvučni tečaj srednje (intermedijarne) razine također bio izrazito međunarodnog karaktera gledajući ne samo predavače već i polaznike. Primjerice od 10 pozvanih predavača samo 2 su bila iz Hrvatske, oba iz KBC-a Zagreb iz Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju u Zagrebu, dok je preostalih 8 predavača bilo iz inozemstva. Polaznici su također bili iz različitih europskih zemalja te iz Izraela i Egipta i, naravno, iz Hrvatske (ukupno 22 polaznika, 11 iz Hrvatske, 11 iz inozemstva). Navedeni skup u Zagrebu bavio se najčešćom ultrazvučnom patologijom različitih zglobnih područja, posebice u upalnim reumatskim bolestima, ali i drugim fizijatrijsko-reumatološkim stanjima te je bio kombinacija predavanja i instruktivnih radionica u omjeru od 30 : 70%, što je polaznicima omogućilo praktičnu primjenu neposredno stečenih znanja iz muskuloskeletnog ultrazvuka. Polaznici su se tijekom tečaja upoznali s različitim ultrazvučnom patologijom iz područja ramena, lakta, malih zglobova šaka i stopala, kuka, koljena i gležnja te s najčešćim pogreškama pri interpretaciji UZ nalaza, kao i s osnovama primjene *power doppler* (PD), tehnike kojom se prati upalna aktivnost u području različitih zglobova, posebice u upalnim reumatskim bolestima. Na kraju tečaja polaznici su mogli izvoditi ultrazvučno vođene punkcije na prikladnim neživim životinjskim preparatima. Na skupu su kao predavači sudjelovali prof. Nemanja Damjanov i doc. Goran Radunović iz Srbije, prof. Annamaria Iagnocco iz Italije, dr. Esperanza Naredo iz Španjolske, dr. Peter Balint iz Mađarske, dr. Francesco Porta iz Italije, dr. Mihaela Micu i dr. Violeta Vlad iz Rumunjske te doc. Porin Perić i doc. Nadica Laktašić-Žerjavić iz Hrvatske. Kao instruktori sudjelovali su svi gore navedeni uz doc. Tatjanu Kehler iz Rijeke, dr. Miroslava Mayera, dr. Mislava Cerovca i dr. Tomislava Nemčića iz Zagreba te dr. Darija Granec iz Krapinskih Toplica. Skup je izrazito dobro prihvaćen od sudionika (prosječna ocjena sudionika tečaja o kvaliteti skupa iznosila je u rasponu od 0 do 5 visokih 4,85).^{13,14} U budućem razdoblju nastaviti ćemo s organiziranjem navedenih skupova. Početkom 2017. godine planiramo organizirati novi *basic* i *intermediate* tečaj u Hrvatskoj iz područja muskuloskeletnog ultrazvuka također pod pokroviteljstvom EULAR-a.

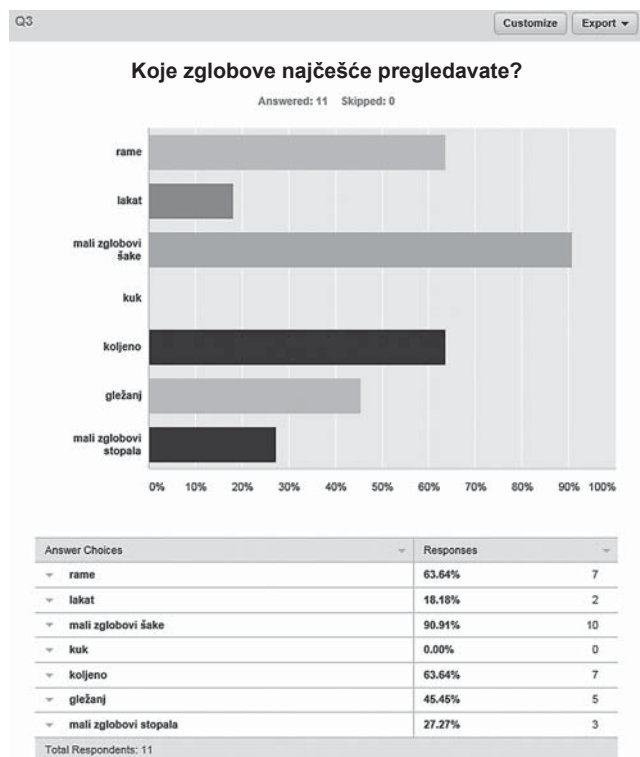
Napominjemo također da je u razdoblju od 2012. do 2015. u Hrvatskoj održan i ciklus ultrazvučnih radio-

nica u organizaciji Hrvatskoga reumatološkog društva i Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb koji se sastojao od 4 manje cjeline (4 cjeline po 2 dana), a koje su uključivale primjenu dijagnostičkog ultrazvuka po različitim regijama tijela. Predavači na svim navedenim ultrazvučnim radionicama bili su doc. Porin Perić i doc. Nadica Laktašić-Žerjavić. U prvoj cjelini polaznicima je prezentiran UZ ramena i lakta, u drugoj malih zglobova šaka, potom koljena i stopala te u posljednjoj cjelini zgloba kuka. Navedeni ciklus zamišljen je kao „ponavljanje” gradiva polaznicima koji su već završili neki od hrvatskih UZ tečajeva ili tečajeva pod pokroviteljstvom EULAR-a. Naglasak je uglavnom bio na praktičnom dijelu koji je činio oko 80% ukupnog programa. Ukupno su odrađena 2 ciklusa radionica od po 4 podcjeline. U prvom ciklusu tijekom 2012. – 2013. godine tečaj-radionice završilo je 11 polaznika, a u drugom ciklusu tijekom 2014. – 2015. tečaj-radionice pohađalo je i uspješno završilo 16 polaznika. Dakle, ukupno u 2 ciklusa 27 polaznika.

Standardizacija izvođenja mišićno-koštanog UZ i interpretacije nalaza

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 UZ definicijama najčešćih patoloških stanja koja se viđaju u upalnim reumatskim bolestima, a naravno, uključuju i sinovitis i izljeve. Posao je odradila radna skupina pod nazivom *OMERACT Ultrasound Task Force* (OMERACT-ova radna skupina za ultrazvuk).¹⁵ Navedena skupina razvila je i pouzdani sustav bodovanja za sinovitis u reumatoidnom artritisu (RA) koji je primjenjiv za sve zglobove i za sve tipove UZ aparata i koji se sastoji od kombinacije sive skale i PD-a na polukvantitativnoj razini na skali od 0 do 3. Dobiveni rezultati potvrđuju da za navedeni sustav bodovanja u kombinaciji s akvizicijskim protokolima za dobivanje UZ slika postoji dobra intrapouzdanost i interpouzdanost. Budući zadatak OMERACT-ove skupine bit će primjena navedenih sustava bodovanja za pojedini zglob na ukupni globalni sustav bodovanja za bolesnike s RA.^{3,15}

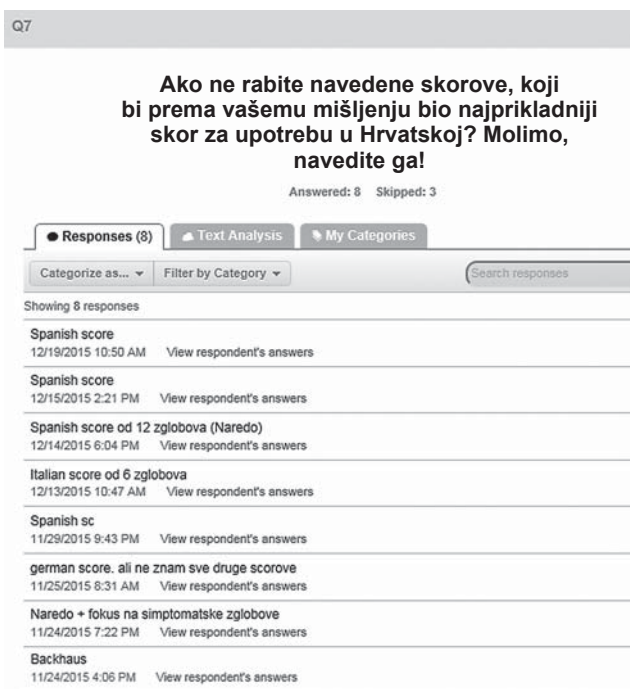
Različiti su autori u procjeni aktivnosti bolesti dosada analizirali različite zglobove i sinovijalne strukture.^{3,16,17} Do danas nema jasnih preporuka koji zglobovi trebaju biti praćeni u evaluaciji aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju, posebice biološku. Neosporno je da je pravilan izbor zglobova koji trebaju biti pregledani UZ-om ključan u dijagnostici upalne reumatske bolesti i monitoriranju bolesnika. Potrebno je izabrati zglobove koji će biti prilično senzitivni kako bi mogli predstavljati ukupan zglobni status bolesnika, a da to bude ujedno i vremenski izvedivo u svakodnevnom kliničkom radu. S druge



SLIKA 1. Odgovori hrvatskih reumatologa o najčešće pregledanim zglobovima putem dijagnostičkog ultrazvuka
 FIGURE 1. Answers of Croatian rheumatologists regarding the most frequently examined joints by diagnostic ultrasound

strane, analiza samo bolnih i otečenih zglobova može nas odvesti na krivi put zbog subjektivnosti pri pregledu i postojanju supkliničke upale.

Backhaus i suradnici predložili su pojednostavnjeni 7-zglobni UZ protokol (tzv. njemački protokol) koji je dobro prihvaćen u velikom broju europskih zemalja.¹⁶ 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 7 zglobova). TUI predlaže da to bude 46 zglobova, što je teško primjenjivo u svakodnevnoj 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.³ S druge strane, postoji nekoliko predloženih „kraćih“ načina pregleda zglobova putem dijagnostičkog ultrazvuka, poput već spomenutoga „njemačkog protokola“ s uglavnom dobrom korelacijom kliničke aktivnosti i navedenih indeksa. G. 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.¹⁷ Međutim, i za takav 12-zglobni pregled potrebne su prosječno 22 minute, što katkad može biti



SLIKA 2. Odgovori hrvatskih reumatologa o primjeni različitih sustava bodovanja dijagnostičkog ultrazvuka
 FIGURE 2. Answers of Croatian rheumatologists regarding the application of different MSUS scoring systems

predugo za „orijentaciju“ o aktivnosti bolesti. Perricone i suradnici usporedili su 2011. godine vrijednost 6-zglobnog pregleda s navedenim 12-zglobnim pregledom i utvrdili dobru korelaciju između navedenih indeksa uz dobru senzitivnost 6-zglobnog indeksa.¹⁸ Uobičajeno se sinovitis na sivoj skali svih navedenih zglobova procjenjuje polukvantitativno (0 = odsutan, 1 = blagi, malena količina anehogenog/hipoehogenog materijala ispod zglobne kapsule; 2 = umjereni, zglobna kapsula je elevirana paralelno s razinom zglobnog prostora; 3 = teški, jaka distenzija zglobne kapsule). Tenosinovitis/peritendinitis i erozije procjenjuju se kao prisutni ili odsutni (bodovanje 1 ili 0). Svi navedeni zglobovi dodatno se procjenjuju s pomoću PD-a sa stupnjevanjem od 0 do 3 gdje 0 znači nepostojanje PD-aktivnosti, a 3 PD-aktivnost prisutna u više od 50% zglobnog prostora.^{3,15-19}

S druge strane, primjena dijagnostičkog ultrazvuka i PD-a vrlo je korisna, točna i reproducibilna s nalazima rezultata magnetske rezonancije (MR), posebice u rukama iskusnih izvođača. To se osobito odnosi na otkrivanje sinovitisa, erozija i intraartikularnog izljeva i burzitisa. Pretraga PD-om može otkriti supklinički sinovitis u ranoj fazi RA.²⁰ Primjenom UZ-a i PD-a 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 u drugim zglobovima, što može biti pokazatelj i ukupne progresije bolesti.^{4,20}

Primjena dijagnostičkog UZ-a u RA danas je široka^{6,15,21} i uključuje: rano otkrivanje supkličičkog sinovitisa, rano otkrivanje koštanih erozija nevidljivih na klasičnim radiogramima, detaljan pregled tetiva, tetivnih ovojnica i burza te ultrazvučno vođene injekcije i aspiracije zglobova i mekih tkiva.^{22,23} UZ može znatno pomoći u ranoj dijagnostici ili diferencijalnoj dijagnostici sinovitisa u RA od osteoartritisa šaka, uričkog artritisa, kalcijeva pirofosfatnog artritisa te različitih tendinitisa i tenosinovitisa. Moguće je također procijeniti razinu strukturnog oštećenja i „trajnost“ (engl. *persistence*) bolesti. Svakako jedan od najvažnijih dosega UZ-a u ranoj dijagnostici jest otkrivanje supkličičke bolesti i ranije ispunjavanje kriterija za artritis (ACR/EULAR 2010).^{15,24}

Perspektiva mišićno-koštanog UZ-a u reumatologiji

Potencijalna buduća primjena UZ-a mogla bi se sastojati u kratkoročnom i dugoročnom praćenju uspjeha terapije, posebice biološke, te rane detekcije upalnih promjena u spondiloartritisima.^{2,25} U budućnosti primjenom kontrastno poboljšanog ultrazvuka (engl. *contrast-enhanced US*) može se dodatno povećati uporaba doplerskih tehnika u reumatologiji. U usporedbi s artroskopijom kao zlatnim standardom kontrastni UZ se pokazao pouzdanim u otkrivanju sinovijalne prokrvljenosti.²⁶ Ultrazvučni kontrastni medij može pomoći u ranoj detekciji i praćenju aktivnosti bolesti u RA.²⁷ Primjena trodimenzionalnog UZ-a (engl. *three-dimensional US-3D*) omogućila je detaljnije proučavanje zglobova. Nedostatak je što je izrazito ovisna o izvođaču i zahtijeva dugotrajnu edukaciju. Najperspektivnija indikacija za primjenu 3D UZ-a bit će monitoriranje sinovijalne perfuzije primjenom PD-a.²⁸ Primjenom fuzijskog prikaza (engl. *fusion imaging*) postiže se spajanje ultrazvučnih podataka (slike) s podacima dobivenim MR-om i kompjutoriziranom tomografijom (CT), što je daljnji korak u povećanju dijagnostičke točnosti. Spajanje slika kombinira i iskorištava prednosti dviju različitih tehnologija i umanjuje limitacije svake pojedine pretrage kako bi se proizveli optimalna slika i rezultat.²⁸

Zaključak

Tijekom 2015. godine 11 iskusnih reumatologa iz Hrvatske koji se bave ultrazvučnom dijagnostikom i koji imaju znatno iskustvo u primjeni ultrazvuka ispunjavalo je upitnik vezan uz najčešće primjenjivani sustav bodovanja pri primjeni dijagnostičkog ultrazvuka i općenito primjenu dijagnostičkog ultrazvuka u svakodnevnom radu. Većina (5 od 8 koji su odgovorili na to pitanje) izjasnila se da je 12-zglobni upitnik Esperanze Naredo i suradnika¹¹ najprikladniji za rutinsku

primjenu te predlažemo da on postane standardni dio ultrazvučnog pregleda u reumatologiji u Hrvatskoj (slike 1. i 2.).

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

LITERATURA

- Mandl P, Baranauskaite A, Damjanov N, Hojnik M, Kurucz R, Nagy O i sur. Musculoskeletal ultrasonography in routine rheumatology practice: data from Central and Eastern European countries. *Rheumatol Int.* 2016;36(6):845–54. doi: 10.1007/s00296-016-3442-2. Epub 2016 Feb 29.
- Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S i sur. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40:407–12.
- Targeted Ultrasound Initiative – TUI. “Promoting national action”. Summit meeting II – 16th April, 2012, Amsterdam. [pristup 1. rujna 2016.]. Dostupno na: <http://targetedultrasound.net/>.
- Naredo E, Moller I, Moragues C, De Agustin JJ, Scheel AK, Grassi W i sur. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a “teach the teachers” rheumatologist course. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:14–9.
- Perić P, Pervan M, Perić D. Dijagnostički ultrazvuk muskuloskeletnog sustava – važnost standardizacije nalaza. *Reumatizam* 2015; Suppl 1:92–5.
- Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Bombardieri S i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(1):1–5.
- Laktašić-Zerjavić N, Perić P. [Standardised ultrasound scanning of the shoulder – normal and basic pathological findings]. *Reumatizam.* 2010;57(2):54–61.
- Laktašić-Zerjavić N. [Standardised ultrasound scanning of the elbow]. *Reumatizam.* 2010;57(2):62–7.
- Perić P, Laktašić-Zerjavić N. [The value of sonography and power Doppler in the detection of early arthritis]. *Reumatizam.* 2011;58(2):94–104.
- Laktašić-Zerjavić N, Perić P. [Ultrasonographic semiology – correlation between anatomy and sonography of musculoskeletal tissue]. *Reumatizam.* 2011;58(2):85–93.
- Zerjavić NL, Perić P. [Role of diagnostic ultrasound in assessment of disease activity in rheumatoid arthritis]. *Reumatizam.* 2012;59(2):140–4.
- Perić P. [The role of diagnostic ultrasound of hands and feet in the patients with rheumatoid arthritis]. *Reumatizam.* 2014;61(2):43–54.
- Hrvatsko reumatološko društvo [Internet]. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a; c2016 [pristup 1. rujna 2016.]. Dostupno na: www.reumatologija.org
- European League Against Rheumatism [Internet]. [pristup 1. rujna 2016.]. Dostupno na: www.eular.org.
- D’Agostino MA, Conaghan PG, Naredo E, Aegerter P, Iagnocco A, Freeston JE i sur. The OMERACT ultrasound task force – Advances and priorities. *J Rheumatol.* 2009;36:1829–32
- Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W i sur. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1194–201.

17. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E 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.
18. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, Vavala C, Di Franco M, Valesini G, Iagnocco A. 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.
19. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen 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.
20. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG i sur. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2958–67.
21. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA i sur. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485–7.
22. Grassi W, Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:55–60.
23. Del Cura JL. Ultrasound-guided therapeutic procedures in the musculoskeletal system. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2008;37:203–18.
24. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Wakefield R 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.
25. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649:57–70.
26. Fiocco U, Ferro F, Cozzi L, Vezzu M, Sfriso P, Checchetto C i sur. Contrast medium in power Doppler ultrasound for assessment of synovial vascularity: comparison with arthroscopy. *J Rheumatol.* 2003;30:2170–6.
27. De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtnner GM, Mur E, Schirmer M, Klauser AS. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 2007;64:222–30.
28. 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.

TRANZICIJA U REUMATOLOGIJI – NAŠA ISKUSTVA

TRANSITION IN RHEUMATOLOGY – OUR EXPERIENCE

Marija Perica¹, Miroslav Mayer², Ivan Padjen², Mandica Vidović³, Lovro Lamot³, Miroslav Harjaček³, Lana Tambić Bukovac¹

¹ Dječja bolnica Srebrnjak, Odjel za dječju i adolescentnu reumatologiju, Srebrnjak 100, 10 000 Zagreb; ² KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb; ³ KBC Sestre Milosrdnice, Klinika za pedijatriju, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb

Uvod Reumatske bolesti u dječjoj dobi su veliki javnozdravstveni problem i čest uzrok invalidnosti u djece. Oko 30-70% pedijatrijskih reumatoloških bolesnika ulazi u odraslu dob s još uvijek aktivnom bolešću te je potreban nastavak liječenja u skrbi adultnog imunoreumatologa. U svrhu kvalitetnijeg nastavka praćenja i omogućavanja postupne prilagodbe novom sustavu, osmišljeni su modeli tranzicije iz pedijatrijske u adultnu skrb.

Ispitanici i metode Prva pedijatrijsko-internistička reumatološka tranzicijska ambulanta iz među DB Srebrnjak i KBC-a Zagreb organizirana je 2012. g. Bolesnike za tranziciju priprema pedijatar reumatolog tijekom zadnje godine praćenja. Transfer je organiziran u pedijatrijskoj reumatološkoj ambulanti gdje se sastaju pedijatar, internist imunoreumatolog i pacijent u pratnji roditelja. Nakon zajedničkog pregleda i predaje medicinske dokumentacije, pacijent dobiva termin sljedećeg pregleda u internističkoj reumatološkoj ambulanti.

Rezultati Od 1/2012 do 6/2016 g. u reumatološkoj tranzicijskoj ambulanti predano je 78 bolesnika. Osnovna dijagnoza je bila JIA u 49 bolesnika, SLE u 18, miješana bolest veziva u 7, Raynaudov sindrom u 2, Wegenerova granulomatoza u 1 i vrućica nepoznate etiologije u 1 bolesnika. Prosječna dob kod transfera je bila 19,6 g. (14,6-26,6). Do 6/2016 15 bolesnika se nikad nije javilo u internističku ambulantu, 5 se kontrolira neredovito, a 58 bolesnika (74%) se redovito nastavilo kontrolirati.

Zaključak Tranzicija kao model planiranog prevođenja kroničnog pedijatrijskog bolesnika na adultnu zdravstvenu skrb omogućuje lakši prijelaz i povećava vjerojatnost redovitog nastavka praćenja u adultnoj skrbi. U svrhu točnog procjenjivanja ishoda daljnjeg liječenja i zadovoljstva bolesnika u adultnoj skrbi predviđa se anketiranje bolesnika iz tranzicijske ambulante.

Ključne riječi tranzicija, kronične reumatske bolesti, pedijatrija

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

**SISTEMNI ERITEMSKI LUPUS U DJECE – RETROSPEKTIVNA STUDIJA
U REFERENTNOM CENTRU ZA PEDIJATRIJSKU I ADOLESCENTNU REUMATOLOGIJU,
KLINIKE ZA PEDIJATRIJU, KBC ZAGREB TIJEKOM 25 GODINA**
**CHILDHOOD ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – RETROSPECTIVE STUDY
IN REFERRAL CENTER FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT RHEUMATOLOGY, DEPARTMENT
OF PEDIATRICS, UNIVERSITY HOSPITAL CENTER ZAGREB OVER A PERIOD OF 25 YEARS**

Marijan Frković¹, Emilija Hostička¹, Saša Sršen¹, Ivan Malčić¹, Kristina Potočki¹, Danko Milošević¹, Danica Batinić¹, Lana Tambić Bukovac¹, Ksenija Štekić Novački¹, Dubravko Bajramović¹, Ana Kozmar¹, Branko Malenica¹, Drago Batinić¹, Marija Jelušić¹

¹ Zavod za imunologiju i reumatologiju, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Uvod 15-20% slučajeva sistemnog eritemskog lupusa počinje u djetinjstvu (cSLE). Djeca imaju težu kliničku sliku, zahvaćen veći broj organa i agresivniji klinički tijek.

Ispitanici i metode U istraživanje, kojem je cilj analizirati klinička obilježja, laboratorijske nalaze, liječenje i ishod bolesti u djece s cSLE-om, uključeni su svi bolesnici u dobi do 18. god. života kojima je od 1991.-2015. godine u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb postavljena dijagnoza cSLE-a na temelju ACR kriterija.

Rezultati Dijagnoza cSLE postavljena je u 91 djeteta: 20 dječaka i 71 djevojčica. Srednja dob u vrijeme početka bolesti bila je 13.3±SD 2.87. Najmlađa djevojčica imala je 6, a dječak 7 god. Simptomi su bili prisutni u prosjeku 7 mjeseci (raspon 0-96) prije postavljanja dijagnoze. Najčešći vodeći simptomi bili su artralgija/artritis (59%), opći simptomi (56%), bubrežni (41%), kutani (32%) i kardijalni (14%). Proteinurija je bila prisutna u 57%, lupus nefritis potvrđen je PHD nalazom u 37% djece (naajčešće klasa III i IV). U laboratorijskim nalazima ističu se pozitivna ANA (95%), ubrzana SE (90%), anti-histoni (77%), anti-dsDNA (76%), snižena C3 komponenta komplekta (69%), citopenija (60%), snižen CH50 (53%). Šestero djece (6,6%) imalo je selektivni deficit IgA. U dječaka su se češće javljali kožni, bubrežni i kardijalni simptomi kao i citopenija, proteinurija te lupus nefritis.

Većina bolesnika liječena je glukokortikoidima uz hidroksiklorokin, te imunosupresivima. Tijekom praćenja umrlo je troje djece; jedno zbog katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma, dvoje zbog renalnog zatajenja.

Zaključak Naša studija nije pokazala značajne razlike u kliničkim i imunopatohistološkim značajkama te načinu liječenja u usporedbi s većinom pedijatrijskih studija o SLE-u.

Ključne riječi sistemni eritemski lupus, djeca, ishod liječenja

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

METILACIJA PTPN12 GENA MOGLA BI UTJECATI NA RAZVOJ JUVENILNOG SPONDILOARTRITISA I PREDSTAVLJATI MJESTO DJELOVANJA NOVIH TERAPIJSKIH MODALITETA

PTPN12 METHYLATION COULD INFLUENCE DEVELOPMENT OF JUVENILE SPONDYLOARTHRITIS AND SERVE AS A TARGET FOR NEW TREATMENT OPTIONS

Lovro Lamot¹, Fran Borovečki², Sanja Kapitanović³, Kristina Gotovac², Mandica Vidović¹, Mirta Lamot¹, Edi Paleka Bosak¹, Miroslav Harjaček¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; ² Odjel za funkcionalnu genomiku, Centar za translacijska i klinička istraživanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb; ³ Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb

Uvod Prethodno provedeno ispitivanje genskoga izražaja bolesnika s juvenilnim spondiloartritisom (jSpA) pokazalo je promjene u izražaju četiri gena (TLR4, NLRP3, CXCR4, PTPN12) čiji proteinski produkti sudjeluju u procesima važnim za razvoj bolesti. Kako bi se otkrili mogući epigenetski mehanizmi regula cijte navedenih gena ispitana je metilacija njihovih promotora te izražaj mikroRNK za koje se ranije utvrdilo da imaju ulogu u njihovom prepisivanju i obradi.

Ispitanici i metode U sedmero neliječenih bolesnika s jSpA te u sedmero zdrave djece ispitana je DNA metilacija promotora gena te izražaj odabranih mikroRNK (miR-150, miR146a, miR-181a, miR223).

Rezultati Statistička analiza nije ukazala na značajnu razliku u metilaciji promotorskih regija ispitivanih gena, no otkriven je trend pojačane metilacije PTPN12 u grupi bolesnika ($p=0,076$). Nije bilo statističke razlike u izražaju ispitivanih mikroRNK.

Zaključak Ispitivanjem utjecaja metilacije DNA i postranskripcijske modifikacije posredstvom odabranih mikroRNK na gene koji su u bolesnika s jSpA pokazali razlike u izražaju opažen je jasan trend pojačane metilacije gena PTPN12, čime se može objasniti smanjen izražaj toga gena u liječe njih i neliječenih bolesnika s jSpA. Produkt navedenog gena prepoznat je kao glavni regulator migracije dendritičkih stanica i imunološkog odgovora ovisnog o T-limfocitima, negativni regulator upale i migracije stanica crijeva te pozitivni regulator aktivnosti osteoklasta, što su sve procesi važni za razvoj jSpA. Rezultati našeg istraživanja u skladu su s rezultatima prijašnjih koji su pokazali kako se PTPN12 može utišati metilacijom te kako primjena hipometilacijskog agenta 5-Azac može pojačati njegov izražaj. Primamljivo je stoga zaključiti kako bi ovo otkriće moglo poslužiti u razvoju novih metoda liječenja bolesnika s jSpA.

Ključne riječi epigenetika, metilacija, mikroRNA, juvenilni spondiloartritis

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PREKID BIOLOŠKE TERAPIJE NAKON POSTIZANJA KLINIČKE REMISIJE U BOLESNIKA S JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM – ISKUSTVA REFERENTNOG CENTRA ZA DJEČJU I ADOLESCENTNU REUMATOLOGIJU

TERMINATION OF BIOLOGICS THERAPY AFTER ACHIEVING CLINICAL REMISSION IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS – EXPERIENCE OF REFERRAL CENTRE FOR CHILD AND ADOLESCENT RHEUMATOLOGY

Karla Ištuk¹, Ika Birkić¹, Marijan Frković¹, Saša Sršen¹, Kristina Potočki¹, Ksenija Štekić Novački¹, Dubravko Bajramović¹, Marija Jalušić¹

¹ Zavod za imunologiju i reumatologiju, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Uvod Biološki lijekovi iznimno su unaprijedili liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) no obzirom na visoke troškove liječenja te povećani rizik razvoja infekcija i malignih oboljenja još uvijek postoje dvojbe vezane uz njihovu upotrebu. U recentnim smjernicama za liječenje JIA jasno je definirano vrijeme uvođenja bioloških

lijekova. S druge strane, vrijeme obustavljanja navedene terapije po postizanju kliničke remisije te rizik relapsa bolesti, ostaju nejasni.

Ispitanici i metode Retrospektivno prikupljanje podataka iz medicinske dokumenta cijje djece s JIA liječenih biološkim lijekovima u Referentnom centru za dječju i adolescentnu reumatologiju u periodu od 2010. – 2015. godine, a s ciljem utvrđivanja trajanja kliničke remisije tijekom terapije biološkim lijekovima te rizika relapsa po prekidu njihove primjene.

Rezultati Biološkim lijekovima (anti TNF, anti IL-6, anti IL-1) je liječeno je 71 dijete koje boluje od JIA. U 17 djece (23.9%) biološka terapija je prekinuta zbog postizanja kliničke remisije u prosječnoj dužini od 27 mjeseci. Prosječno vrijeme praćenja nakon prekida biološke terapije iznosilo je 22 mjeseca. Rani relaps, tijekom prvih 6 mjeseci po prekidu terapije, zabilježen je u 5 djece (29.4%), u 1 djeteta (5.8%) zabilježen je relaps u periodu od 6. – 12. mjeseca praćenja. Jedanaestero djece (64.7%) ostalo je u remisiji tijekom cijelog perioda praćenja.

Zaključak Prekid primjene bioloških lijekova nakon postizanja kliničke remisije JIA još uvijek se temelji na iskustvu i prosudbi dječjih reumatologa. Razvoj smjernica kojima će se definirati vrijeme i način prekida biološke terapije predstavlja jedan od esencijalnih ciljeva u liječenju i praćenju djece s navedenom bolešću.

Ključne riječi juvenilni idiopatski artritis, biološki lijekovi, prekid terapije

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE BOLESNIKA OBOLJELIH OD PURPURE HENOCH – SCHOENLEIN LIJEČENIH U DVA TERCIJARNA CENTRA U HRVATSKOJ U DESETOGODIŠNJEM RAZDOBLJU

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS TREATED DUE TO HENOCH – SCHOENLEIN PURPURA IN TWO TERTIARY CENTERS IN CROATIA DURING PERIOD OF 10 YEARS

Saša Sršen¹, Marijan Frković², Luka Stričević¹, Vitimir Metličić¹, Ivan Malčić², Marija Jelušić²

¹ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; ² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Uvod Purpura Henoch Schoenlein (HSP) ili IgA vaskulitis je najčešći vaskulitis dječje dobi. Cilj ovog rada je bio ispitati epidemiološke, kliničke i laboratorijske značajke djece oboljelih od HSP u Hrvatskoj.

Ispitanici i metode U istraživanje su uključeni svi bolesnici mlađi od 18 godina liječeni u razdoblju od 2006. do 2015. godine u KBC Zagreb i KBC Split kojima je postavljena dijagnoza HSP.

Rezultati U ispitivanom razdoblju bolest je dijagnosticirana u 295 djece (160 u KBC Zagreb i 135 u KBC Split), 147 dječaka i 148 djevojčica prosječne dobi (\pm SD) 6.89 \pm 3.46 godina. Najveći broj djece je bio u dobi od 3 do 8 godina. U 69% slučajeva bolesti je prethodila infekcija, najčešće dišnog, a zati m probavnog sustava. Najčešće izolirani uzročnik je bio beta hemolitički streptokok. Bolest se u 98% bolesnika manifestirala osipom (odsutan prilikom 4 recidiva), u 66% artralgijom ili artritisom, probavni sustav je bio zahvaćen u 33% slučajeva, a bubrezi u 11% oboljelih. Drugi organi su bili zahvaćeni u manjem broju slučajeva. Tijekom promatranog razdoblja uočljiv je blagi trend porasta broja oboljelih. U KBC Zagreb oboljeli su ravnomjerno raspoređeni tijekom čitave godine s manjim brojem bolesnika u srpnju, dok je u KBC Split izraženija sezonalnost s vrhuncem broja oboljelih od studenog do veljače. Kod bolesnika su uočene blago povišene vrijednosti upalnih parametara (sedimentacija eritrocita, CRP, leukociti). Najčešće su liječeni nesteroidnim protuupalnim lijekovima i simptomatski, a u slučaju komplikacija (zahvaćenost probavnog sustava, bubrega i sl.) kortikosteroidima i drugim imunosupresivima.

Zaključak U istraživanju je zabilježen nešto veći broj djevojčica od očekivanog prema literaturi, a isto tako manji je broj bubrežnih komplikacija od očekivanog te se uočava trend gubitka sezonalnosti javljanja HSP.

Ključne riječi Purpura, Schoenlein-Henoch, epidemiologija, dijete

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

USPJEŠNO LIJEČENJE DIGITALNE ULCERACIJE U BOLESNICE SA SISTEMSKOM SKLEROZOM KOMBINIRANOM PRIMJENOM INTRAVENSKOG ILOPROSTA I HIPERBARIČNE OKSIGENOTERAPIJE

SUCCESSFUL TREATMENT OF DIGITAL ULCERATION IN PATIENT WITH SYSTEMIC SCLEROSIS WITH COMBINATION THERAPY OF INTRAVENOUS ILOPROST AND HYPERBARIC OXYGEN THERAPY

Jelena Andrić¹, Ana Gudelj Gračanin¹, Melanie-Ivana Čulo¹, Joško Mitrović¹, Silva Pukšić¹, Lea Šalamon¹, Vinka Vukosav², Jadranka Morović-Vergles¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Av. Gojka Šuška 6, KB Dubrava; ² Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre Milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb.

Digitalne ulceracije bolne su lezije distalnih falangi prstiju. Prisutne su kod svakog drugog bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc). U ovom radu prikazana je bolesnica s digitalnom ulceracijom kao komplikacijom SSc, u koje je postignuto značajno poboljšanje kombiniranom primjenom intravenskog iloprosta i hiperbarične oksigenoterapije. Dvadesetpetogodišnja bolesnica primljena je preko hitne službe u Zavod s teškom digitalnom ulceracijom i prijetjećom ishemijom palca lijeve šake. Uz iv primjenu iloprosta dolazi do poboljšanja, a u cilju daljnjeg cijeljenja ulceracije jagodice palca provedena je i hiperbarična oksigenoterapija: 30 ulazaka pod tlakom od 2,4 bara tijekom kontinuiranih 60 minuta i primjenom iloprosta 1x20mcg/5h 5 dana svakih mjesec dana.

Dva mjeseca od započinjanja kombinirane liječenja iloprostom i hiperbaričnom oksigenoterapijom dolazi do autoamputacije nekrotičnog dijela palca, i zaostaje dobro prokrvljeni ulkus koji je zacijelio.

Kombinirano liječenje intravenskom primjenom iloprosta i hiperbaričnom oksigenoterapijom bilo je učinkovito u liječenju aktivne digitalne ulceracije u naše bolesnice. Samo randomizirano kliničko istraživanje o cijeljenju digitalnih ulceracija u bolesnika sa SSc dalo bi odgovor na primjenu i hiperbarične oksigenoterapije u algoritam liječenja bolesnika sa SSc i digitalnim ulceracijama.

Ključne riječi sistemska skleroza, iloprost, hiperbarična oksigenoterapija

Key words systemic sclerosis, iloprost, hyperbaric oxygenotherapy, digital ulcer

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PRIKAZ BOLESNICE S INTERMETATARZALNIM BURZITISOM KAO OČITOVANJEM REUMATOIDNOG ARTRITISA

A CASE REPORT OF A PATIENT WITH INTERMETATARSAL BURSITIS AS MANIFESTATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Mirna Reihl¹, Miroslav Mayer², Branimir Anić².

¹ Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Opća županijska bolnica Vukovar i bolnica hrvatskih veterana, Županijska 35, 32000 Vukovar; ² Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Intermetatarzalni burzitis jedno je od mogućih očitovanja reumatoidnog artritisa koje se često previdi. Prikazujemo bolesnicu s reumatoidnim artritisom i egzacerbacijom bolesti koja se dominantno očitovala intermetatarzalnim burzitisom. Dijagnoza reumatoidnog artritisa postavljena je u dobi od 39 godina te je bolesnica uz terapiju temeljnim lijekom i glukokortikoidima bila u stabilnoj remisiji kroz nekoliko godina. Pet godina nakon postavljanja dijagnoze bolesnica razvija jake bolove u prednjem dijelu stopala koji su pripisani intermetatarzalnom burzitisu. Intermetatarzalni burzitis objektiviziran je muskuloskeletnim ultrazvukom, dok nalaz na metatarzofalangealnim zglobovima nije upućivao na upalnu aktivnost. Na prikazu zahvaćenog stopala magnetskom rezonancom jasno su vidljive uvećane strukture intermetatarzalnih burzi, koje prelaze uobičajene anatomske granice te tvore znak pješčanog sata. Učinjena je infiltracija burzi depo-pripravkom metilprednizolona, čime je postignuta značajna klinička remisija i radiološka regresija upalnih promjena intermetatarzalnih burzi. S obzirom da je u trenutku egzacerbacije bolesti postavljena sumnja na aktivni artritis te bi se prema terapijskim smjernicama trebala uvesti biološka terapija, istaknuta je vrijednost muskuloskeletnog ultrazvuka i ciljane intervencije poduprte ultrazvukom u striktnoj kontroli aktivnosti bolesti i razlučivanju uzroka metatarzalgije u pacijenata s upalnim reumatskim bolestima.

Ključne riječi intermetatarzalni burzitis, metatarzalgija, reumatoidni artritis, muskuloskeletni ultrazvuk, striktna kontrola, znak pješčanog sata

Izjava o sukobu interesa Autor i izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

APSCES M. PSOASA KOD LIJEČENJA TOCILIZUMABOM I MALOM DOZOM GLUKOKORTIKOIDA - PRIKAZ BOLESNICE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

PSOAS ABSCESS IN THE TREATMENT WITH TOCILIZUMAB AND SMALL DOSE OF GLUCOCORTICOIDS - A CASE REPORT OF PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ines Doko¹, Simeon Grazio¹, Goran Štimac², Ivan Pezelj², Matej Mustapić³, Hana Skala Kavanagh¹, Frane Grubišić¹

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb; ² Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb; ³ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb

Tocilizumab (TCZ), humanizirano monoklonalno protutijelo na IL-6 receptor je indiciran u bolesnika s RA, u kojih je izostao uspjeh liječenja lijekovima koji modificiraju tijek upalne reumatske bolesti (engl.skr. DMARDs). Najčešće nuspojave TCZ su povišeni rizik od infekcija, naročito bakterijskih i hiperkolesterolemija. Apsces m. psoasa je rijetko stanje koji nastaje širenjem infekcije iz udaljenog fokusa ili izravnim širenjem iz obližnje lokacije (mokraćni sustav) na ovojnicu m. psoasa.

Prikazujemo bolesnicu s dugogodišnjim RA na tera piji TCZ (i.v. 8mg/kg TT) jedanput mjesečno, zaprimljenu u hitnu službu zbog bolova u lijevoj lumbalnoj regiji trajanja 2 tjedna, praćenih povišenjem tjelesne temperature, povraćanjem i gubitkom apetita. Početak simptoma povezuje s urinarnom infekcijom koja je započela 3 tjedna ranije, zbog koje je provela uzastopno liječenje s 4 različita antibiotika (prema ABG-u), uz analgetike (uključivo i.m. primjenu), na što je nastupilo tek blaže poboljšanje.

Inače, od komorbiditeta ima arterijsku hipertenziju, hiperlipidemiju i osteoporozu. TCZ je bio u terapiji 30 mjeseci (prethodno je kratkotrajno liječenja TNF- α inhibitorom) u kombinaciji s niskom dozom (5 mg) prednizona. Laboratorijski nalazi pokazali su povišenje CRP-a (149,4 mg/L) i ubrzanje SE (105 mm/h), leukocitozu, neutrofiliju i anemiju. CT-om abdomena je nađena kolekcija tekućeg sadržaja veličine 10x10x17 cm retroperitonealno lijevo, u području m. psoasa. MR-om LS kralj ežnice potvrđeno je da se radi o apscesu m. psoasa, a bez upalnih promjena na kralješnici.

Učinjena je kirurška drenaža apscesa iz kojeg je izolirana E. coli, te je uz dvojnju parenteralnu antimikrobnu terapiju došlo do povlačenja simptoma. Ovakav slučaj bolesnice s RA liječene TCZ do sada nije opisan u literaturi.

Ključne riječi apsces psoasa, tocilizumab, reumatoidni artritis

Izjava o sukobu interesa SG je član Savjetodavnog odbora, provodio je klinička istraživanja i održao je predavanja za tvrtku Roche; FG je održao predavanja za tvrtku Roche.

ODREĐIVANJE RAZINE LIJEKA TNF-ALFA INHIBITORA I PRISUTNOST PROTUTIJELA NA LIJEK U BOLESNIKA S KRONIČNIM REUMATSKIM BOLESTIMA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJU

DETECTION OF TNF ALPHA INHIBITOR DRUG LEVEL AND ANTIBODY PRESENCE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC DISEASES FOR SPLIT-DALMATIA COUNTY

Ivana Erceg¹, Jure Aljinović², Dušanka Martinović Kaliterna³, Ivanka Marinović², Daniela Marasović Krstulović³, Mislav Radić³, Dijana Perković³, Katarina Borić³.

¹ Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, Split; ² Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, Split; ³ Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, Split

Uvod Anti TNF inhibitori su okosnica u liječenju reumatskih autoimunih bolesti. Ipak kod jedne trećine bolesnika je zabilježena je primarna ili sekundarna neučinkovitost. Pokazano je da prisutnost protutijela na anti TNF inhibitore je u korelaciji je sa nižom razinom lijeka i sa slabijim odgovorom na terapiju. Iako u posljednjih desetak godina, veliki broj reumatskih bolesnika širokog geografskog područja koje gravitira prema KBC Split je liječeno antiTNF terapijom do sad a nije bilo prilike određivanja koncentracija lijeka kao ni prisutnost protutijela na antiTNF.

Ispitanici i metode Aktivnost bolesti, razina lijeka TNFa te anti TNFa protutijela su procijenjena u 91 bolesnika liječenih antiTNFa.

Rezultati U skupini 40 bolesnika liječenih adalimumabom testirano je 5 bolesnika kojima su nedavno započeto liječenje drugim TNFa inhibitorom zbog neučinkovitosti. 4 od 5 bolesnika su imali pozitivna protutijela. Od 35 liječenih adalimumabom dva su bila subdozirana, a bolesnik sa nemjerljivom koncentracijom lijeka imao je pozi-

tivna anti TNF protutijela. U skupini od 40 bolesnika liječenih etanerceptom kod jednog bolesnika detektirana su anti TNF protutijela. Nisu nađena protutijela u tri bolesnika sa lošim kliničkim odgovorom kao ni u bolesnika sa alergijskom reakcijom na lijek. Jedan bolesnik je bio niske razine lijeka bez prisutnosti protutijela. U skupini od ukupno 11 bolesnika liječenih infliksimabom jedan je bolesnik imao razinu lijeka ispod terapijske razine uz visok titar anti TNF protutijela kao i reakciju povezane sa aplikacijom lijeka.

Zaključak Pacijenti koji ne odgovaraju na liječenje imali su prisutna protutijela na adalimumab i infliksimab. Ovakav odnos teže je utvrditi za etanercept jer protutijela najčešće nisu neutralizacijska nego usmjerena na zglobnu regiju fuzijskog proteina i teže su detektibilni.

Ključne riječi biološki lijekovi, anti TNF inhibitori, imunogeničnost

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

IZRAŽAJ CITOTOKSIČKOG POSREDNIKA GRANULIZINA U BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM

EXPRESSION OF CYTOTOXIC MEDIATOR GRANULYSIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Gordana Laškarin¹, Tatjana Kehler², Dražen Massari³, Marin Dominović⁴, Anita Legović⁵, Marija Rogoznica⁵, Viktor Peršić⁶, Daniel Rukavina⁷.

¹ Zavod za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, B. Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska; ² Specijalizirana bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia-Opatija, 51410 Opatija, M. Tita 188, Hrvatska;

³ Specijalizirana bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia-Opatija, 51410 Opatija, M. Tita 188, Hrvatska; ⁴ Fakultet za zdravstvene studije, 51000 Rijeka, Viktora Cara Emina 5; ⁵ Zavod za medicinsku rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, 51000 Rijeka, B. Branchetta 20, Hrvatska; ⁶ Specijalizirana bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia-Opatija, 51410 Opatija, M. Tita 188, Hrvatska; ⁷ Zavod za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, B. Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska; ⁸ Specijalizirana bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia-Opatija, 51410 Opatija, M. Tita 188, Hrvatska; ⁹ Zavod za medicinsku rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, 51000 Rijeka, B. Branchetta 20, Hrvatska; ¹⁰ Zavod za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, B. Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska; ¹¹ Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti u Rijeci, 51000 Rijeka, R. Matejčić 2, Hrvatska.

Uvod Nedavno smo objavili hipotezu da granulizinom (GNLY) posredovana stanična smrt (apoptoza) bi mogla biti odgovorna za relativno tiho oštećenje tkiva zgloba, bez klinički zabilježenih znakova sustavne upale u bolesnika s osteoartritisom (OA). Cilj ovog istraživanja bio je ocijeniti ovu hipotezu i istražiti izražaj bjelančevine GNLY u limfocitima periferne krvi (PK) i sinovijalne tekućine (ST) bolesnika s OA koljena.

Ispitanici i metode Istraživanjem smo obuhvatili 17 žena s OA koljena i 17 zdravih žena u kontrolnoj skupini odgovarajuće dobi. Uz klinički pregled, uzimanje uzoraka tkiva i rutinsko laboratorijsko ispitivanje, korištene su imunološke metode za izdvajanje mononuklearnih stanica PB i ST centrifugiranjem na gradijentu gustoće, imunocitokemija, višestruka imunofluorescencija za obilježavanje unutarstaničnih i površinskih biljega uz očitavanje na protočnom citometru ili konfokalnom mikroskopu.

Rezultati Raspodjela GNLY je uvijek bila najveća u stanicama prirodnim ubojicama (NK, od eng. natural killer). U bolesnika s OA, učestalost ukupnih GNLY+ limfocita PK, GNLY+ limfocita T i GNLY+ stanica NK nisu se značajno razlikovali od kontrolne skupine. Srednja jačina fluorescencije za GNLY u PK bila je manja u bolesnika s OA. Međutim, citotoksični oblik GNLY (9 kDa) se nakupljao na staničnom polu i bio jače obilježen od regulacijskog oblika GNLY (15 kDa). GNLY je također dokazan u limfocitima ST iz koljena s OA.

Zaključak Povećanje izražaja citotoksičnog nad regulacijskim oblikom GNLY u limfocitima PK i prisustvo GNLY+ limfocita u ST zrelog osteoartritisa koljena ukazuje na uključenost aktiviranih GNLY+ limfocita u oštećenja zglobnih tkiva. Zahvala: Pokusi su financirali potporom Sveučilišta u Rijeci, br 13.06.1.1.06. i Specijalnom bolnicom Thalassotherapia-Opatija.

Ključne riječi granulizin, bjelančevina, osteoartritis, periferna krv, sinovijalna tekućina, stanice NK

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

UTJEČE LI PUŠENJE NA AKTIVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA?

DOES SMOKING AFFECT RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY?

Ana Gudelj Gračanin, Ivan Marković, Jadranka Morović-Vergles.*Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb, Hrvatska*

Uvod U patogenezi reumatoidnog artritisa važna je interakcija genetskih čimbenika i vanjskih faktora. Pušenje predstavlja važan faktor rizika za nastanak i progresiju reumatoidnog artritisa. CILJ. Istražiti povezanost pušenja i serumskih vrijednosti reumatoidnog faktora i antiCCP oboljelih od reumatoidnog artritisa. Istražiti postoji li razlika u aktivnosti reumatoidnog artritisa kod pušača i nepušača. VRSTA ISTRAŽIVANJA. Opservacijsko

Ispitanici i metode U istraživanje je uključeno 89 bolesnika (70 žena, 19 muškaraca, prosječne životne dobi 57,1 ± 8,79) s reumatoidnim artritisom. Svi bolesnici uključeni u istraživanje su nakon učinjene obrade liječeni biološkom terapijom. Od ukupnog broja bolesnika bilo je 24 pušača (27%) i 65 nepušača (73%). Određivane su serumske vrijednosti reumatoidnog faktora i protutijela na CCP. Analizirane su vrijednosti aktivnosti bolesti DAS28CRP kod pušača i nepušača.

Rezultati U grupi pušača su nađene povišene vrijednosti RF imalo je 70%, a anti-CCP 77% bolesnika. Povišeni RF imalo je 83%, a povišeni anti-CCP 81% nepušača. Razlika između navedenih skupina nije statistički značajna. Od ukupnog broja bolesnika povišeni reumatoidni faktor imalo je 69 (77,5%), a povišeni anti-CCP 61 bolesnik (68,5%). Prosječna dob pušača je bila 55,9, a nepušača 57,5 godina. A nalizirane su vrijednosti DAS28CRP kod pušača i nepušača te nije pokazana statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama ($p > 0,05$). Prosječna vrijednost DAS28CRP kod pušača je bila 5,81, a kod nepušača 5,57.

Zaključak Na osnovu rezultata ovog istraživanja možemo zaključiti da pušenje nije povezano sa povišenim vrijednostima RF i anti-CCP. Srednja vrijednost DAS28CRP kod pušača je nešto veća nego kod nepušača iako razlika nije statistički značajna.

Ključne riječi reumatoidni artritis, pušači, nepušači, RF, anti CCP, DAS28 CRP

Key words Rheumatoid arthritis, smokers, nonsmokers, RF, anti CCP, DAS28CRP

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S HLA-B35 POZITIVNIM SPONDILOARTRITISOM U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJU U RAZDOBLJU OD 2005. DO 2015. GODINE

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HLA-B35 POSITIVE SPONDYLOARTHRITIS IN SPLIT-DALMATIA COUNTY IN PERIOD FROM 2005 TO 2015

Daniela Marasović Krstulović¹, Zrinka Nikolić¹, Dijana Perković¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹.

¹ *Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Šoltanska 1, 21000 Split*

Uvod Heterogena skupina spondiloartritisa (SpA) najčešće je povezana s HLA-B27 antigenom tkivne podudarnosti. Većina istraživanja bila je usmjerena na proučavanje HLA-B27 u etiopatogenezi i kliničkih obilježja oboljelih nositelja ovog antigena. Među bolesnicima sa SpA bez HLA B-27 u Splitsko-dalmatinskoj županiji često se zamjećuje prisutnost HLA-B35 antigena. Vrlo su oskudni podatci o kliničkim obilježjima ne-HLA-B27 pozitivnih bolesnika sa SpA. Cilj je bio ispitati klinička i laboratorijska obilježja te primijenjenu terapiju u HLA-B35 pozitivnih bolesnika sa SpA u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Ispitanici i metode Istraživanje je obuhvatilo 64 bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA u razdoblju od početka 2005. godine do kraja 2015. godine. Podatci su prikupljeni iz ambulante, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBCa Split. Bolesnici su uključeni u istraživanje na temelju ASAS klasifikacijskih kriterija za aksijalni ili periferni SpA.

Rezultati Omjer žena i muškaraca bio je 4,82:1. 68,7% bolesnika imalo je aksijalne manifestacije, a 90,6% periferne. Zahaćenost oka zabilježena je kod 14,1% bolesnika, a kože i adneksa u 20,3%. Niti jedan bolesnik nije imao upalnu bolest crijeva. Prisutnost HLA-B27 je utvrđena kod 15,6% bolesnika. CRP i SE se nisu značajno razlikovali između bolesnika s aksijalnim i perifernim manifestacijama. NSAR je koristilo 81,2% bolesnika, DMARDe 75%, fizikalnu terapiju 48,4%, sistemske glukokortikoide 29,7%, NSAR primijenjene lokalno 25% te glukokortikoide primijenjene lokalno 4,7%.

Zaključak U HLA-B35 pozitivnih SpA bolesnika značajan je udio imao aksijalne i periferne manifestacije uz rijetke izvanzglobne manifestacije. Mali je udio imao istovremeno prisutan HLA-B27 antigen, a najčešće primijenjena terapija bili su NSAR.

Ključne riječi spondiloartritis, HLA-B35, klinička obilježja

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: CASE REPORT

SERONEGATIVNI REUMATOIDNI ARTRITIS: PRIKAZ BOLESNIKA

Blerita Rexhepi¹, Sylejman Rexhepi¹, Vjollca Sahatçiu-Meka², Mjellma Rexhepi¹

¹ Clinic of Rheumatology, University Center of Kosova, Rr. Bulevardi i Deshmoreve, 10000, Prishtina, Kosovo; ² Faculty of Medicine, University of Prishtina, Rr. Bulevardi i Deshmoreve, 10000, Prishtina, Kosovo

Rheumatoid arthritis (RA) has been recognized as a highly heterogeneous disease of immune system impairment. The aim was to describe a case with destructive seronegative rheumatoid arthritis followed-up for 19 years. The patient of female gender, born in 1963 first presented with symptoms in 1996, and the diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis was established in 1997. Apart from negative rheumatoid factor anti-cyclic citrullinated peptide antibodies performed in 2009 were also negative. In the beginning the patient received for three years paraneural gold salt, then methotrexate as monotherapy afterwards combined with sulfasalazine and hydroxychloroquine for more than 10 years, with 6 months trial with leflunomide. Eventually biologic drug etanercept was administered for 12 months combined with DMARDs. Despite these treatments the condition of the patient deteriorated with destruction of the large joints including knees, hips and shoulders. In 2011. total knee replacement of the right knee was done and after one year of the left knee, too. Alongside the patient was treated for arterial hypertension and osteoporosis.

In contrast to common opinion seronegative rheumatoid arthritis can have poor outcome with pronounced joint damage and disability, which is with comorbidities challenging for treatment.

Key words rheumatoid arthritis, seronegative, erosions

Disclosure Authors declare that have no conflict of interest.

ADALIMUMAB U LIJEČENJU RECIDIVIRAJUĆEG UVEITISA U SKLOPU BEHÇETOVE BOLESTI – PRIKAZ BOLESNIKA

ADALIMUMAB IN THE TREATMENT OF RELAPSING UVEITIS IN PATIENT WITH BEHÇET DISEASE – CASE REPORT

Frane Grubišić¹, Ivanka Petric Vicković², Simeon Grazio³.

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre Milosrdnice Zagreb, Vinogradska 29, 10000 Zagreb;

² Klinika za očne bolesti, KBC Sestre Milosrdnice Zagreb, Vinogradska 29, 10000 Zagreb;

³ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre Milosrdnice Zagreb, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Prikazujemo dvadesetšestodišnjeg bolesnika kojemu je 2014. godine postavljena je dijagnoza Behçetove bolesti. U početku se manifestirala simptomima sinovitisa, aftoznog stomatitisa, genitalnim ulceracijama i recidivirajućim epizodama uveitisa. S reumatološke strane u terapiju je uveden glukokortikoid (prednison 10 mg dnevno), te DMARD - metotreksat (maksimalna doza 15 mg/ tjedno). Na primijenjenu terapiju nastupila je regresija koštano-mišićnih simptoma, kao i kožnih i sluzničkih promjena. Unatoč tome perzistirali su recidivi obostranog uveitisa, što je s terapijske strane zahtijevalo povišenje doze glukokortikoida i metotreksata, ali i intraokularnu primjenu glukokortikoida. Kao posljedica recidivirajućih uveitisa razvila se obostrano katarakta, uz reduciranu oštrinu vida (desno oko 0,025, lijevo oko 0,2). U studenom 2015.godine, u mirnoj fazi bolesti, učinjena je operacija katarakte s ugradnjom leće. Postoperativno oštrina vida na desnom oku je bila 1,0. Tijekom siječnja i veljače 2016. godine došlo je do recidiva uveitisa na desnom oku uz smanjenje oštine vida (0,3, potom 0,1), te razvoj sekundarnog glaukoma. Na reumatološko-oftalmološkom konziliju u ožujku 2016. god., te nakon uvida u relevantnu stručnu literaturu, preporučeno je da se u nastavku liječenja uvede biološka terapija i to TNF-alfa antagonist adalimumab 40 mg s.c. svakih 14 dana. Kao glavni parametar uspješnosti njegove primjene određena je oštrina vida i broj recidiva uveitisa. Nakon tri mjeseca primjene lijeka adalimumab bolesnik nije imao recidiv uveitisa,

oštrina vida na desnom oku je 1,0, a nema niti progresije glaukoma. Također, nije bilo recidiva sinovitisa i kožno-služničkih promjena. Potrebno je daljnje praćenje bolesnika.

Ključne riječi uveitis, Behcetova bolest, adalimumab

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

BARICITINIB, METHOTREXATE, OR BARICITINIB PLUS METHOTREXATE IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS WHO HAD RECEIVED LIMITED/NO TREATMENT WITH DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS: PHASE 3 TRIAL RESULTS

BARICITINIB, METOTREKSAT ILI BARICITINIB PLUS METOTREKSAT KOD BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM U RANOM STADIJU KOJI SU PRIMILI OGRANIČENU TERAPIJU/KOJI SU BEZ TERAPIJE ANTIREUMATSKIM LIJEKOVIMA KOJI MIJENJAJU TIJEK BOLESTI: REZULTATI FAZE 3 ISPITIVANJA

Roy Fleischmann¹, Tsutomu Takeuchi², Douglas Schlichting³, William Macias³, Terence Rooney³, Sirel Gurbuz³, Ivaylo Stoykov³, Scott Beattie³, Wen-Ling Kuo³, M Schiff⁴, Andrei Petru Ghizdavescu (Non-author presenter)⁵.

¹ Metroplex Clinical Research Center, Dallas, TX 75231, USA; ² Keio University School of Medicine, Tokyo 108-8345, Japan; ³ Eli Lilly and Company, Indianapolis 46225, USA; ⁴ University of Colorado, Colorado 80045, USA; ⁵ Eli Lilly Romania S.R.L., București 13713, Romania

Objective We report results from a phase 3 study of baricitinib.

Patients and methods: Patients with active rheumatoid arthritis (RA; TJC&SJC≥6, hsCRP≥3.6mg/L) and no previous disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) other than ≤3 doses of methotrexate (MTX) were randomized to MTX, baricitinib 4mg QD, or baricitinib 4mg QD+MTX for ≤52wks. MTX (±baricitinib) was up-titrated from 10 to 20mg QW over 8wks. The primary objective evaluated non-inferiority of baricitinib monotherapy to MTX on ACR20 at Wk24.

Results Of 584 randomized patients, 87%, 91%, and 89% completed Wk24 in the MTX, baricitinib, and baricitinib+MTX groups, respectively. ACR20 response at Wk24 was higher with baricitinib monotherapy vs. MTX (77%vs.62%;p<.01). Baricitinib produced greater improvements in secondary disease activity measures than MTX as early as Wk1. Baricitinib+MTX did not appear to increase the benefit observed with baricitinib monotherapy. Clinical remission was seen in significantly higher proportions of patients receiving baricitinib or baricitinib+MTX vs. MTX alone. TEAE and SAE rates were similar across groups. Through 24wks, 2(1.0%), 6(3.8%) and 14(6.5%) patients discontinued because of an AE in the MTX, baricitinib, and baricitinib +MTX groups, respectively.

Conclusion All groups experienced disease activity improvements; baricitinib monotherapy produced significantly larger, more rapid improvements and higher rates of remission compared to MTX monotherapy, with a satisfactory safety profile.

Key words Baricitinib, Rheumatoid Arthritis, Clinical Trial Phase 3

STOPA OSTANKA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM – PODACI IZ REGISTRA ZAVODA ZA REUMATOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU KBC-A SPLIT

DRUG RETENTION RATES OF BIOLOGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – DATA FROM THE REGISTER OF RHEUMATOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY DEPARTMENT OF CLINICAL HOSPITAL CENTRE SPLIT

Mislav Radić¹, Boško Jakšić², Matea Dragun², Ivona Božić¹, Katarina Borić¹, Daniela Marasović Krstulović¹, Dijana Perković¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Šoltanska 1, 21000 Split, Republika Hrvatska; ²Medicinski fakultet Split, Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2, 21000 Split, Republika Hrvatska

Uvod Cilj ovog istraživanja je bio dobiti podatke o stopi ostanka, učinkovitost i tolerabilnost biološke terapije [adalimumab (ADA), etarnecept (ETN), rituximab (RTX), infliksimab (INF), golimumab (GLB) i tocilizumab (TCZ)] u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) liječenih u Dnevnoj bolnici Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Split.

Ispitanici i metode U ovom presječnom istraživanju uključeno je 86 RA bolesnika. Istraživanje je obuhvatilo razdoblje od 05/2006. do 12/2015. godine. Podaci su prikupljeni pomoću arhive povijesti bolesti. Kriteriji uključena su bili Eular/ACR kriteriji iz 2010. godine.

Rezultati Omjer žena/muškaraca je 2,74:1. ADA je najčešće korišteni lijek (31%) dok je RTX najrjeđe korišten (7%). Ne postoji statistički značajna razlika u stopi ostanka na biološkoj terapiji s obzirom na korištenu terapiju (Kruskal-Wallis test, $p=0,16$). Lijek s najvećom prosječnom stopom ostanka u liječenju RA bolesnika je RTX (41 ± 34 mjeseca), potom ETN (29 ± 23 mjeseca) i ADA (24 ± 25 mjeseca). Lijek s najvećim postotkom neuspješnosti liječenja je INF (71,43%), dok RTX u nijednom slučaju nije prekinut. RTX ima statistički značajno manju stopu neuspješnosti od ETN ($p=0,001$), ADA ($p=0,001$), INF ($p=0,001$) i GLB ($p=0,012$). TCZ ima statistički značajno manju stopu neuspjeha terapije od ETN ($p=0,049$), INF ($p=0,0001$) i GLB ($p=0,016$). U 32 pacijenta od njih 86 (37%) došlo je do prekida terapije prvim biološkim lijekom, u 47 (35,3%) je bilo primijenjeno kao II, III ili slijedeći biološki lijek.

Zaključak Ne postoji statistički značajna razlika u stopi ostanka na biološkoj terapiji s obzirom na korištenu terapiju. Lijek s najvećom stopom neuspješnosti liječenja je INF, dok RTX i TCZ imaju najnižu stopu prekida biološke terapije. Najčešće korišteni lijekovi u liječenju RA su ADA i ETN, a RTX je najrjeđe korišten.

Ključne riječi reumatoidni artritis, biološka terapija, stopa ostanka

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PREKID BIOLOŠKE TERAPIJE KOD BOLESNIKA KOJI BOLUJU OD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA (JIA), OSMOGODIŠNJE ISKUSTVO DVA CENTRA

DISCONTINUATION OF BIOLOGIC THERAPY IN JIA PATIENTS IN CROATIA, TWO CENTRE – 8 YEAR EXPERIENCE

Marija Perica¹, Mandica Vidović², Lovro Lamot², Miroslav Harjaček², Lana Tambić Bukovac¹.

¹ Dječja bolnica Srebrnjak, Odjel za dječju i adolescentnu reumatologiju, Srebrnjak 100, 10 000 Zagreb; ² Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Klinika za pedijatriju, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb

Uvod Cilj liječenja bolesnika s JIA je postizanje trajne remisije što su omogućili biološki lijekovi. Razvijeni su kriteriji i jasne preporuke o uvođenju biološke terapije (BT), međutim, nedostaju smjernice i preporuke kada i na koji način ukinuti BT.

Ispitanici i metode Analizirani su podaci bolesnika s dijagnozom JIA koji su liječeni BT u periodu od 1/2008 do 5/2016 god. u Dječjoj bolnici Srebrnjak i KBC Sestre Milosrdnice. Prekid biološke terapije uslijedio je kada je postignuta mirna faza bolesti prema Wallace-ovim kriterijima uz uredan nalaz muskuloskeletnog ultrazvuka. Kod ukidanja BT postupno se povećavao interval između dvije primjene lijeka, a nakon ukidanja se nastavilo s primjenom bolest-modificirajućeg lijeka i nesteroidnog antireumatika.

Rezultati Ukupno 92 bolesnika s dijagnozom JIA liječeno je BT. Median trajanja bolesti do uvođenja BT je bio 3,4 godina (0,4-13). U 88 bolesnika BT je započeta anti-TNF pripravkom (etanercept u 54, adalimumab u 18 i infliximab u 16 bolesnika). Kod 3 bolesnika sa sistemskim JIA prva linija BT je bila tocilizumb te je jedan je bolesnik liječen anakinrom. Do 5/2016 četiri su bolesnika izgubljena iz praćenja, 9 se nastavilo pratiti kod internista reumatologa, 52 su i dalje primala BT, a kod 27 bolesnika je uspješno prekinuta BT. U 20 bolesnika (74%) se radilo o uspješnom ukidanju prve linije BT, dok je u 7 ukinuta druga linija BT. Ukidanje BT je bilo neuspješno u 37 bolesnika te je BT ponovno uvedena. Median liječenja do uspješnog ukidanja je iznosio 2,96 godine (1-7,2). Vjerojatnost uspješnog ukidanja BT bila je veća u bolesnika kod kojih je bolest prije uvođenja BT kraće trajala.

Zaključak Potrebno je razviti smjernice za ukidanje BT u bolesnika s JIA. Analizom podataka našli smo veću uspješnost ukidanja BT ukoliko je bolest bila kraćeg trajanja do uvođenja BT.

Ključne riječi juvenilni idiopatski artritis, biološka terapija, prekid biološke terapije

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KRONIČNI REKURENTNI MULTIFOKALNI OSTEOMIJELITIS (CRMO) I SINOVITIS, AKNE, PUSTULOZA, HIPEROSTOZA, OSTEITIS, SINDROM (SAPHO) – DVIJE PREZENTACIJE ISTE BOLESTI?

CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS (CRMO) AND SYNOVITIS, ACNE, PUSTULOSA, HYPEROSTOSIS, OSTEITIS SYNDROME (SAPHO) – TWO PRESENTATIONS OF THE SAME DISEASE?

Nastasia Čekada¹, Marijan Frković¹, Saša Sršen¹, Tomislav Đapić², Igor Šmigovec², Kristina Potočki³, Ksenija Štekić Novački³, Dubravko Bajramović³, Mihael Skerlev⁴, Slobodna Murat Sušić⁴, Karmela Husar⁴, Marija Jelušić¹.

¹ Zavod za imunologiju i reumatologiju, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; ² Klinika za ortopediju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 7, 10000 Zagreb; ³ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; ⁴ Klinika za dermatovenerologiju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 4, 10000 Zagreb

Uvod Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO) i sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis (SAPHO) sindrom najčešće su autoinflamatorne bolesti kostiju. Prezentiraju se upalom različitih dijelova skeleta te kožnim manifestacijama, koje ne moraju biti prisutne na početku bolesti niti u u svih bolesnika.

Ispitanici i metode Analiza podataka iz medicinske dokumentacije bolesnika s CRMO i SAPHO sindromom liječenih u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju u periodu od 2008.–2016. g.

Rezultati Obradivane su i liječene 3 djevojčice s CRMO, prosječne dobi 7 godina i 5 mladića sa SAPHO sindromom, prosječne dobi 15 godina u vrijeme postavljanja dijagnoze. U svih bolesnika s CRMO nađene su multifokalne upalne promjene različitih dijelova skeleta. Niti jedna nije imala kožnih promjena. Sve su liječene nesteroidnim protuupalnim lijekovima, u jedne bolesnice je navedenom terapijom postignuta remisija, u dvije je ista postignuta kraćom sistemskom primjenom glukokortikoida. Dva bolesnika sa SAPHO sindromom imala su tipični scintigrafski nalaz upalnog zahvaćanja sternoklavikularnih zglobova i sternuma, u ostalih bolesnika promjene su detektirane u drugim dijelovima skeleta, uključujući maksilu i mandibulu. Svi bolesnici imali su

opsežne akne. U četiri bolesnika remisija je postignuta indometacinom, glukokortikoidima ili metotreksatom, u jednog bolesnika anti TNF pripravkom.

Zaključak CRMO i SAPHO sindrom imaju niz zajedničkih karakteristika, CRMO se prema dijelu autora smatra dječjom formom SAPHO sindroma. Otkrivanje još uvijek nepoznate etiopatogeneze definitivno će razjasniti odnos dviju navedenih bolesti.

Ključne riječi SAPHO sindrom, CRMO, autoinflamatorne bolesti kostiju

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

INTEGRATIVNI MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP PROUČAVANJU MEHANIZAMA NOVOOTKRIVENE BOLESTI

AN INTEGRATIVE MULTIDISCIPLINARY APPROACH FOR STUDYING THE MECHANISMS OF NEWLY DISCOVERED DISEASE

Lovro Lamot¹, Fran Borovečki², Kristina Gotovac², Danka Grčević³, Mandica Vidović⁴, Mirta Lamot⁴, Edi Paleka Bosak⁴, Miroslav Harjaček⁴.

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; ² Odjel za funkcionalnu genomiku, Centar za translacijska i klinička istraživanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb; ³ Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb; ⁴ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

Uvod Klavikularna kortikalna hiperostoza (CCH) rijetka je bolest nepoznate etiologije i ishoda, klinički karakterizirana bolnošću i/ili oteklinom medijalnog dijela klavikule.

Ispitanici i metode RNA je izolirana iz pune krvi 18 bolesnika s CCH i osmero zdrave djece. Ispitivanje genskoga izražaja na sitnopolju provedeno je u pet bolesnika i četvero zdrave djece. Pomoću qRT-PCR metode u svih sudionika ispitan je izražaj pomno odabranih gena koji su pokazali razliku u izražaju na sitnopolju (TRPM2, TRPM3, TRPM7, STAT3, EIF5A, ERBB2, TLR4, NLRP3, CD24, MYST3). U jednog bolesnika stanice krvi su centrifugirane i podvrgnute imunofluorescentnoj mikroskopiji (IFM).

Rezultati Ispitivanje na sitnopolju pokazalo je razlike u izražaju za 974 gena, dok je qRT-PCR analiza pokazala značajno pojačan izražaj TRPM3 i TRPM7 gena te niži izražaj za ERBB2. IFM je pokazala značajno pojačan signal TRPM3 proteina.

Zaključak Ispitivanja i analize potvrdili su statistički značajne razlike u izražaju tri gena. Proteinski produkti dvaju od njih (TRPM3 i TRPM7) su multimodalni senzori za različite stimulanse iz okoliša, poput temperature, koja u bolesnika s CCH može porasti zbog prekomjerne upotrebe sternokalvikulatnog zgloba te dovesti do promjena u provođenju Ca²⁺ i utjecati na aktivaciju i regulaciju inflammasoma. Proteinski produkt trećeg od njih (ERBB2) je receptor čija aktivacija štiti stanicu za vrijeme upale, iz čega proizlazi da smanjen izražaj ovoga gena može dovesti do oštećenja prilikom upale. Naposljetku, dobiveni rezultati potvrđeni su i na razini proteina, čime se zaokružuje hipoteza prema kojoj je CCH autoinflamatorna bolest nastala zbog okolišnih (prekomjerna upotreba sternokalvikularnog zgloba) i genskih čimbenika (prekomjerni izražaj TRP kanala koji dovodi do aktivacije inflammasoma uz smanjenu zaštitu stanica tijekom upale).

Ključne riječi Inflammasom, proteom, transkriptom, CRMO, upala

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PRAKTIČNI NAČIN MJERENJA TOPLINE PRILIKOM PROCJENE UPALE ZGLOBA

PRACTICAL APPROACH TO HEAT MEASUREMENT IN ASSESSMENT OF JOINT INFLAMMATION

Mirta Lamot¹, Lovro Lamot¹, Mandica Vidović¹, Edi Paleka Bosak¹, Ivana Radoš¹, Miroslav Harjaček¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

Uvod Usprkos činjenici što je jedan od glavnih znakova upale, toplina se u praksi još uvijek najčešće procjenjuje samo kliničkim pregledom, budući da su ostale metode vrlo nepraktične u svakodnevnom radu. Korištenjem novih uređaja koji rade u sprezi s pametnim telefonima, mogla bi se dobiti pouzdana, jeftina i jednostavna metoda za kvantificiranje topline prilikom svakog pregleda zgloba na mjestu gdje se bolesniku pruža skrb.

Ispitanici i metode Osmero djece u dobi od 2,5-14,5 godina s različitim oblicima artrtrisa i/ili artralgijske sudjelovalo je u ovom pilot presječnom istraživanju. Svim sudionicima snimljena su oba koljena FLIR ONE termograf-

skom kamerom za pametne telefone, bez odjeće, uz jednaku sobnu temperaturu (20°C). Nakon toga dječji reumatolog certificiran za muskuloskelti ultrazvuk svima je učinio pregled oba koljena i bodovanje PD (engl. power doppler) signala (0-3 boda). Dobivene slike analizirane su pomoću kompjutorskog programa.

Rezultati Šest sudionika istraživanja imalo je PD signal u oba koljena veći od 0,5 (0,5 – 2,5), što je definirano kao aktivna upala, dok su dva imala signal 0 u oba koljena, što je definirano kao izostanak upale. Prosječna vrijednost prosječne temperature koljena u sudionika s aktivnom upalom bila je 34,51°C, a u sudionika bez upale 30,02°C. Prosječna vrijednost najviše očitane temperature u prvoj skupini bila je 35,81°C, a u drugoj 31,5°C, dok je prosječna vrijednost razlike najviše i najniže temperature bila 4,95°C u prvoj skupini, a 2,87°C u drugoj. Statistička analiza pokazala je da su razlike u svim navedenim mjerenjima između skupine sudionika s aktivnom upalom i skupine bez aktivne upale bile značajne ($p < 0,05$).

Zaključak Termografsko mjerenje FLIR ONE dodatkom pouzdano je i može se koristiti ne samo kao metoda probira, već i za procjenu te kvantificiranje upale zglobova.

Ključne riječi procjena simptoma, termografija, ultrazvuk

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

STOPA OSTANKA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI U BOLESNIKA SA SERONEGATIVNOM SPONDILOARTROPA TIJOM – PODACI IZ REGISTRA ZAVODA ZA REUMATOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU KBC-a SPLIT

DRUG RETENTION RATES OF BIOLOGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH SERONEGATIVE SPONDILOARTHROPATHIES – DATA FROM THE REGISTER OF RHEUMATOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY DEPARTMENT OF CLINICAL HOSPITAL CENTRE SPLIT

Mislav Radić¹, Matea Dragun², Boško Jakšić², Ivona Božić¹, Katarina Borić¹, Daniela Marasović Krstulović¹, Dijana Perković¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Šoltanska 1, 21000 Split, Republika Hrvatska; ²Medicinski fakultet Split, Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2, 21000 Split, Republika Hrvatska

Uvod Cilj ovog istraživanja je bio dobiti podatke o stopi ostanka bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom (SpA) liječenih biološkom terapijom [adalimumab (ADA), etarcept (ETN), infliksimab (INF) i golimumab (GLB)], usporediti prosječno trajanje terapije između tih bolesnika i bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) i utvrditi učestalost te razloge prekida iste.

Ispitanici i metode Obuhvaćena su 72 SpA bolesnika [32 psorijatični artritis, nediferencirani spondiloartritis i 17 ankilozantni spondilitis] liječena biološkom terapijom u razdoblju od 05/2006. do 12/2015. godine. Podaci su prikupljeni iz arhive povijesti bolesti Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split.

Rezultati Najdulje prosječno trajanje biološke terapije zabilježeno je za ETN (35,55 ± 25 mjeseci). Ne postoji razlika među ispitivanim lijekovima u liječenju SpA ($p=0,146$), kao ni u trajanju biološke terapije između RA i SpA ($p=0,926$). Od ukupno 107 primjenjenih različitih tretmana biološke terapije u navedenom razdoblju njih 35 (32,7%) bilo je primjenjeno kao II, III ili slijedeći biološki lijek. Kao najčešći razlog prekida terapije pokazala se upravo neučinkovitost lijeka to jest neuspjeh iste s čak 86,8% (razlog kod 33/38 mijenjanijh lijekova), dok su neželjeni štetni učinci na drugom mjestu s 13,2%.

Zaključak Biološka terapija iznimno je učinkovita u liječenju SpA bolesnika. Prosječno trajanje biološke terapije u našem istraživanju približno je jednako onome u drugim svjetskim centrima. Najčešće primjenjivan lijek u liječenju SpA je ADA. Najdulje prosječno trajanje terapije zabilježeno je za lijek ETN. Pojava hematoloških ili drugih solidnih zloćudnih tumora nije zabilježena tijekom promatranog razdoblja niti u jednog od promatrana 72 bolesnika. Najveću učestalost prekida terapije u našem istraživanju pokazuje lijek INF.

Ključne riječi stopa ostanka, biološka terapija, seronegativne spondiloartropatije

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

VAŽNOST PROTUTIJELA SPECIFIČNIH ZA MIOZITISE U SVAKODNEVNOJ REUMATOLOŠKOJ PRAKSI

IMPORTANCE OF MYOSITIS-SPECIFIC ANTIBODIES IN DAY-TO-DAY RHEUMATOLOGY PRACTICE

Krešimir Rukavina¹, Goran Šukara¹, Marko Barešić¹, Ana Kozmar², Branimir Anić¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; ² Klinička jedinica za humoralnu imunodijagnostiku, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Uvod U svakodnevnoj su reumatološkoj praksi česti pacijenti upućeni zbog sumnje na upalnu bolest mišića (eng. inflammatory myopathy - IM). U dijagnostičkoj obradi upalnih miopatija posljednjih godina na važnosti dobivaju protutijela specifična za miozitis (eng. myositis-specific antibodies - MSA). Istraživanja su pokazala da ona imaju sve veću kliničku, dijagnostičku i prognostičku vrijednost, te se razvoj specifičnih kliničkih sindroma i slika različitih prema težini bolesti i odgovoru na terapiju povezuje s prisutnim MSA.

Ispitanici i metode U suradnji Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju i Kliničkog zavodu za laboratorijsku dijagnostiku provedeno je tijekom 2016. ispitivanje seruma 16 pacijenata na MSA pomoću imunoblot testa (E UROIMMUN, Lübeck, DE) koji sadrži 16 autoantigena za protutijela specifična za miozitis ili ona povezana s njima. Uključni kriterij je bila klinička sumnja na IM.

Rezultati Kod 10 od 16 pacijenata obradom je potvrđen IM, a 6 je od navedenih 10 (60%) pozitivno na neko od MSA. Od 6 MSA-pozitivnih pacijenata njih 5 (83,3%) se prezentiralo kliničkom slikom ili specifičnim kliničkim sindromom koji su, u ovisnosti o protutijelu, opisani u dosadašnjoj literaturi.

Zaključak Protutijela specifična za miozitis u kliničko-znanstvenim krugovima imaju sve veću važnost u dijagnostičkoj obradi upalnih miopatija jer se u velikom broju slučajeva zahvaljujući njima može predvidjeti klinički tijek bolesti te odgovor na terapiju. Ipak, područje je još uvijek relativno nepoznato što ga čini plodnim tlom za buduća istraživanja.

Ključne riječi upalne miopatije, miozitis-specifična protutijela

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

IgG4-VEZANA BOLEST – PRIKAZI SLUČAJEVA

IgG4-RELATED DISEASE – CASE REPORTS

Dubravka Bosnić¹, Miroslav Mayer¹, Branimir Žarković²

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; ² Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Služba za internističke djelatnosti, Nastavna baza Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera Osijek, OB Dr. Josip Benčević Slavonski Brod, Andrije Štampara 42, 35000 Sl. Brod

IgG4-vezana bolest sastoji se od nekoliko kliničkih entiteta koji dijele određena patološka, serološka i klinička obilježja. To su sistemske, imunološki posredovane bolesti koje karakterizira oteklina ili difuzno povećanje jednog ili više organa. Simptomi bolesti mogu biti opći i specifični za organ koji je zahvaćen. Glavne patohistološke značajke su infiltracija tkiva limfocitima i IgG4+ plazma stanicama, zrakasta fibroza i obliterirajući flebitis. Imunohistokemijskim bojanjem karakterističan je omjer IgG4+ i IgG+ stanica >40%. U oko 2/3 bolesnika povišene su vrijednosti serumskog IgG4. Temelj liječenja su glukokortikoid i (GK), a u slučaju relapsa ili kod refraktornih oblika bolesti liječenje se provodi rituksimabom (RTX).

Prikazujemo ali smo troje pacijenta koji su se prezentirali kliničkom slikom difuznog povećanja različitih organa. PHD nalazom je dokazana upala. Učinjena je dodatna radiološka, serološka i imunohistokemijska obrada kojom je kod dvoje pacijenata postavljena dijagnoza autoimunog pankreatitisa, a kod trećeg limfocitna hiperplazija parotide u sklopu IgG4-vezane bolesti. Na visoke doze GK prati se djelomičan klinički odgovor. Kod svih pacijenata je primijenjen RTX u tjednoj dozi od 375 mg/m² tjelesne površine iv. infuzijom kroz četiri uzastopna tjedna. Na terapiju RTX je došlo do značajnog kliničkog poboljšanja, smanjenja tumorske mase i poboljšanja laboratorijskih nalaza. Jedna pacijentica je na RTX razvila sekundarnu hipogamaglobulinemiju koja je zahtijevala nadoknadu humanih imunoglobulina.

Na IgG4-vezanu bolest treba posumnjati u bolesnika s neobjašnjenim povećanjem ili oteklinom jednog ili više organa. RTX se primjenjuje u slučaju neuspjeha liječenjem GK.

Ključne riječi autoimuni pankreatitis, IgG4-vezana bolest, glukokortikoidi, rituksimab

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

BOLESNICA S REFRAKTORNIM OBLIKOM BEHČETOVE BOLESTI LIJEČENA INFLIKSIMABOM

PATIENT WITH REFRACTORY BEHÇETS DISEASE TREATED WITH INFLIXIMAB

Mirna Reihl¹, Marko Barešić², Mario Habek³, Nenad Vukojević⁴, Branimir Anić².

¹ Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Opća županijska bolnica Vukovar i bolnica hrvatskih veterana, Županijska 35, 32000 Vukovar; ² Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; ³ Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; ⁴ Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Uvod Behçetova bolest kronični je multisistemska upalna poremećaj nepoznatog uzroka koji se ubraja u skupinu vaskulitisa. Karakteriziran je rekurentnim oralnim ulceracijama udruženim s drugim očitovanjima (genitalne ulceracije, okularne i dermatološke lezije, zahvaćanje probavnog, središnjeg i perifernog živčanog sustava, vaskularna bolest i/ili artritis).

Ispitanici i metode Bolesnici u dobi od 46 godina postavljena je dijagnoza Behçetove bolesti nakon višegodišnjih ponavljanih obrada.

Rezultati Bolesnica je unazad dvadesetak godina primjećivala rekurentne oralne i genitalne ulceracije te promjene na potkoljenicama nalik na nodozni eritem, uz kontinuirano ubrzanu SE i CRP. Liječena je intermitentno glukokortikoidima, uz rekuriranje simptoma pri ustezanju terapije. U dobi od 29 godina javljaju se neurološki ispadi kao posljedica sterilnog apscesa lijevog temporalnog režnja, a kasnije i cerebelarni simptomi te demijelinizacijska lezija ponsa i ishemijska lezija bazalnih ganglija lijevo i nagli gubitak vida na desno oko (uveitis i vaskulitis mrežnice te desnostrana neurooptikopatija). Nakon postavljanja dijagnoze Behçetove bolesti započeta je terapija glukokortikoidima i azatioprinom. Zbog sekundarne neučinkovitosti azatioprin je zamijenjen ciklosporinom A, koji je izostavljen iz terapije zbog učestalih relapsa bolesti i porasta krvnog tlaka. Zbog ovisnosti o visokim dozama glukokortikoida započeto je liječenje infliksimabom, koji je uz povoljan učinak na tijek bolesti omogućio i značajnu redukciju doze glukokortikoida.

Zaključak Danas se smatra da je TNF- α jedan od ključnih citokina u patogenezi manifestacija Behçetove bolesti u raznim organskim sustavima, stoga je terapija infliksimabom terapija izbora za očne i neurološke komplikacije bolesti, refraktorne na standardnu imunosupresivnu terapiju.

Ključne riječi Behçetova bolest, infliksimab, uveitis, vaskulitis središnjeg živčanog sustava

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ARTRITIS KAO OČITOVANJE PARANEOPLASTIČNOG SINDROMA U BOLESNIKA STARIJE DOBI

ARTHRITIS AS A MANIFESTATION OF PARANEOPLASTIC SYNDROME IN THE ELDERLY

Ljiljana Smiljanić Tomičević¹, Darija Čubelić¹, Ivan Padjen¹, Miroslav Mayer¹, Branimir Anić².

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; ² Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Artritis kao prvi simptom paraneoplastičnog sindroma relativno je rijedak. Često se javlja u starijoj populaciji kao naglo nastali migrirajući neerozivni poliartritis koji većinom zahvaća velike zglobove. Prikazujemo dva bolesnika u kojih je obradom novonastalog artritisa dokazana maligna neoplazma.

Muškarac u dobi od 74 godine s neupadljivom dotadašnjom anamnezom pregledan je zbog oticanja potkoljenica i koljena koje se javilo unatrag dva mjeseca, bez jutarnje zakočenosti. Također se žalio na suhi kašalj. Dijagnostičkom obradom nije dokazana srčana, bubrežna i hepatalna etiologija tegoba. Ultrazvučno su verificirani artritis i entezitis oba koljena uz povišene upalne parametre (CRP, SE) te uredne vrijednosti standardnih laboratorijskih nalaza. Radiološkom obradom verificiran je ekspanzivni proces pluća. Drugi bolesnik je također muškarac u dobi od 74 godine s od prije poznatim osteoartritisom koljena, normocitnom anemijom te fibrilacijom atrijske. Dva mjeseca prije pregleda javilo se oticanje gležnjeva i koljena uz bolove u svim zglobovima ruku i nogu uz subfebilitet, bez jutarnje zakočenosti. Učinjenom laboratorijskom obradom zabilježeni su blaže povišeni upalni parametri (CRP, SE) te negativan reumatoidni faktor i anticitrulinska protutijela. Radiološkom je obradom verificirana ekspanzivna tvorba pluća.

U bolesnika starije dobi s novonastalim artritismom potrebno je učiniti obradu eventualne maligne bolesti u podlozi, posebno u slučaju pridruženih općih simptoma, gubitka na težini i anemije uz negativan nalaz specifičnih seroloških pretraga.

Ključne riječi artritis, paraneoplastični sindrom, maligni tumor pluća

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKI PRISTUP BOLESNIKU S GRANULOMATOZNOU UPALOM GLASNICE

DIAGNOSTIC APPROACH AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN A PATIENT WITH GRANULOMATOUS INFLAMMATION OF A VOCAL CORD

Boris Karanović¹, Marko Barešić¹, Krešimir Rukavina¹, Luka Vučemilo², Branimir Anić¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta ta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb; ² Zavod za otorinolaringologiju, KB Merkur

Granulomatозна upala glasnica opisana je u različitim bolestima kao što su GERB, ponavljajući polihondritis, granulomatoza s poliangitisom, sarkoidoza, tuberkuloza, amiloidoza, reumatoidni artritis ili sistemski lupus. Prikazan je sedamdesetsedmogodišnji hipertoničar, s generaliziranom aterosklerozom i okluzijom femorofemoralnog premoštenja te dva preboljela moždana infarkta koji je u mladosti splenektomiran zbog autoimune hemolitičke anemije. Upućen je zbog sumnje na sustavnu bolest vezivnog tkiva s inicijalnim simptomima naglo nastale promuklosti i mršavljenja. ORL pregledom evidentirana je tumorska promjena desne glasnice. Tegobe nisu regredirale unatoč terapiji inhibitorima protonske pumpe.

Radiološkom obradom (UZV i CT vrata) evidentirana je lokalizirana tumorska tvorba desne glasnice čiji je patohistološki nalaz ukazao na granulomatoznu upalu s nekrozom, a bojanje po Ziehl-Nielsenu bilo je negativno. Daljnjom laboratorijskom i radiološkom obradom nije dokazana maligna, niti upalna reumatska bolest. Nalaz PET/CT-a bio je neupadljiv, IGRA test pristigao je pozitivan, a u jednoj od ponovljenih mikrobioloških kultura iskašljaja i briseva ždrijela izoliran je *Mycobacterium tuberculosis*.

Prikazan je bolesnik s izoliranom granulomatoznom upalom desne glasnice, bez značajnih sistemskih tegoba i tegoba od strane dišnog sustava koji bi upućivali na infektivnu, malignu ili upalnu reumatsku bolest. Unatoč negativnim inicijalnim nalazima, ponovljenim mikrobiološkim uzorkovanjem dokazana je tuberkuloza. U diferencijalnoj dijagnozi granulomatozne upale, treba imati na umu i ekstrapulmonalnu lokalizaciju specifičnog procesa.

Ključne riječi granulomatozna upala, ekstrapulmonalna lokalizacija tuberkuloze, tuberkuloza glasnica

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

SJÖGREN OV SINDROM S PRIDRUŽENIM LEUKOCITOKLASTIČNIM VASKULITISOM, KRIOGLOBULINEMIJOM I GLOMERULONEFRITISOM

SJÖGREN'S SYNDROME WITH LEUCOCYTOCLASTIC VASCULITIS, CRYOGLOBULINAEMIA AND GLOMERULONEPHRITIS

Petra Šimac¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹, Dijana Perković¹, Tomislav Filipović¹, Marin Petrić¹.

¹ Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split

Sjögrenov sindrom (SS) je kronična autoimuna bolest obilježena limfocitnom proliferacijom u egzokrinim žlijezdama, a osim toga može zahvatiti pluća, bubrege, kožu, krvne žile i mišiće. Jedna od najčešćih izvanžlijezdanih manifestacija bolesti je leukocitoklastični vaskulitis, a često se javlja tubulointersticijski nefritis, dok se krioglobulinemijski vaskulitis rjeđe javlja.

U ovom članku je prikazana 61-godišnja bolesnica koja se liječi zbog arterijske hipertenzije, a hospitalizirana je radi osipa na potkoljenicama.

Analizom kože potvrđen je leukocitoklastični vaskulitis. Biopsija žlijezda slinovnica odgovara kroničnom sialadenitisu što uz pozitivan Schirmer-ov test i visok titar specifičnih autoprotutijela (SS-A/Ro) upućuje na SS, potvrđene su i visoke vrijednosti krioglobulina (HCV neg). Zbog značajne proteinurije (8,095 g/dU) urađena je biopsija bubrega. Patohistološki nalaz odgovara membranoproliferativnom glomerulonefritisu s depozitima

IgM. Započeto je liječenje glukokortikoidima i ciklofosamidom u pulsnoj primjeni te je već tijekom petog ciklusa ciklofosamida postignuta značajna remisija bolesti.

Ključne riječi Sjögrenov sindrom, leukocitoklastični vaskulitis, krioglobulinemija, glomerulonefritis

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

NEUKLJUČIVANJE SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA U OBRASCE ZA PRIJAVU SMRTI LUPUSNIH BOLESNIKA – RAZMJER I PREDIKTORI

NON-INCLUSION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN DEATH CERTIFICATES OF LUPUS PATIENTS – ITS EXTENT AND PREDICTORS

Ivan Padjen¹, Marijan Erceg², Mislav Cerovec¹, Miroslav Mayer¹, Ranko Stevanović², Branimir Anić¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; ² Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb

Uvod Iako bi u obrascima za prijavu smrti trebali biti upisani izravni i neizravni uzroci smrti, sistemski eritemski lupus (SLE) često nije zabilježen u obrascima jer liječnici koji ih ispunjavaju ili nemaju pristup kompletnoj medicinskoj dokumentaciji ili ne dovode u vezu SLE s nastupom smrti. Cilj istraživanja je utvrditi razmjer i prediktore nebilježenja SLE-a u obrascima za prijavu smrti bolesnika s poznatim SLE-om.

Ispitanici i metode Analizirana je medicinska dokumentacija 90 bolesnika sa SLE-om praćenih u Zavodu, umrlih od 2002. do 2011. godine, a koji su dio skupine 967 bolesnika barem jednom pregledanih u istom razdoblju. Analizirani su demografski podaci, klasifikacijski kriteriji ACR-a, oštećenje po indeksu SLICC/ACR-a te uzroci smrti. Univarijatno s u analizirane razlike između bolesnika u kojih SLE je i u kojih nije zabilježen u obrascima za prijavu smrti. Multivarijatnom logističkom regresijom utvrđeni su nezavisni prediktori nebilježenja SLE-a u obrascima.

Rezultati SLE je zabilježen u obrascima 41/90 (46%) bolesnika. Parametri povezani s nebilježenjem SLE-a su viša dob u trenutku smrti i dijagnoze, dulje razdoblje od zadnjeg pregleda do smrti, izostanak ispunjenosti klasifikacijskog kriterija bubrežnog poremećaja, izostanak kardiovaskularnog i plućnog oštećenja, prisutnost gastrointestinalnog oštećenja, maligna bolest kao sastavnica indeksa oštećenja i uzrok smrti, izostanak infekcije kao uzroka smrti te izvanbolnička smrt ($p < 0.05$). Kao nezavisni prediktori nebilježenja SLE-a u multivarijatnom modelu ($R^2 = 0.604$) utvrđeni su viša dob pri dijagnozi ($p = 0.008$) te izostanak infekcije kao uzroka smrti ($p < 0.001$).

Zaključak Nebilježenje SLE-a u obrasci ma za prijavu smrti zapreka je procjeni razmjera umiranja od SLE-a i komorbiditeta na populacijskom nivou.

Ključne riječi sistemski eritemski lupus, obrazac za prijavu smrti, uzrok smrti, vitalna statistika

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

BARICITINIB VERSUS PLACEBO OR ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO BACKGROUND METHOTREXATE THERAPY: RESULTS OF A PHASE 3 STUDY

BARICITINIB NASPRAM PLACEBA ILI ADALIMUMABA KOD BOLESNIKA S AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM I NEADEKVATNIM ODGOVOROM NA POZADINSKU TERAPIJU METOTREKSATOM: REZULTATI FAZE 3 ISPITIVANJA

Peter Taylor¹, Edward Keystone², Désirée van der Heijde³, Yoshiya Tanaka⁴, Taeko Ishii⁵, Kahaku Emoto⁵, Lili Yang⁵, Vipin Arora⁵, Carol Gaich⁵, Terence Rooney⁵, Douglas Schlichting⁵, William Macias⁵, Stephanie de Bono⁵, Michael Weinblatt⁶, Andrei Petru Ghizdavescu (Non-author presenter)⁷.

¹ Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Kennedy Institute of Rheumatology, University of Oxford, Oxford, UK, OX3 7LF; ² The Rebecca MacDonald Centre, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario M5G 1X5, Canada; ³ Leiden University Medical Center, 2333 ZA Leiden, The Netherlands; ⁴ School of Medicine, University of Occupational & Environmental Health, Kitakyushu, 807-8556 Fukuoka Prefecture, Japan; ⁵ Eli Lilly & Company, Indianapolis 46225, USA; ⁶ Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02115, USA; ⁷ Eli Lilly Romania S.R.L., București 13713, Romania

Objective We report a 52-week, global, randomized study of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response (IR) to background methotrexate (MTX).

Patients and methods Patients with active RA (TJC \geq 6+SJC \geq 6+hsCRP \geq 6mg/L) and background MTX received placebo, baricitinib 4mg QD, or adalimumab 40mg Q2W. At Wk24, placebo patients switched to baricitinib. Primary endpoint was Wk12 ACR20 response (baricitinib vs. placebo). Secondary endpoints included comparing baricitinib vs. adalimumab for ACR20 and DAS28-CRP at Wk12 and baricitinib vs. placebo for mTSS at Wk24.

Results Of 1305 randomized patients, 83%, 88% and 87% completed Wk52 in placebo, baricitinib and adalimumab groups. Wk12 ACR20 response was higher for baricitinib vs. placebo (70%vs.40%; $p\leq.001$). At Wks12/24, improvements in response rates, and low disease activity/remission rates, were significant for baricitinib vs. placebo, as early as Wk1. Baricitinib was superior to adalimumab for measures including Wk12 ACR20 response and DAS28-CRP improvement. Wk24 mTSS change was lower for baricitinib vs. placebo (0.41vs.0.90; $p\leq.001$). Patient-reported outcomes improved significantly in patients receiving baricitinib vs. placebo, as early as Wk1. TEAE rates, including infections, were higher for baricitinib and adalimumab vs. placebo. SAE rates were similar for baricitinib and lower for adalimumab vs. placebo; serious infection rates were similar across groups.

Conclusion Baricitinib produced significant clinical improvements vs. placebo and adalimumab, with acceptable safety/tolerability profiles.

Key words Baricitinib, Rheumatoid Arthritis, Clinical Trial Phase 3

Disclosure PCT: Consultant for: UCB, Eli Lilly and Company, Pfizer, Galapagos, Merck, GlaxoSmithKline, AbbVie, Takeda, Bristol-Myers Squibb, Grant/Research Support from: UCB, GlaxoSmithKline ECK: Consultant for: Eli Lilly and Company, Grant/Research Support from: Eli Lilly and Company DH: Consultant for: AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi, Eli Lilly and Company, Galapagos, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB YT: Grant/Research Support from: Mitsubishi-Tanabe, Takeda, Chugai, Astellas, Eisai, Taisho-Toyama, Kyowa-Kirin, Abbvie, Bristol-Myers, Speakers Bureau of: Abbvie, Daiichi-Sankyo, Chugai, Takeda, Mitsubishi-Tanabe, Bristol-Myers, Astellas, Eisai, Janssen, Pfizer, Asahi-kasei, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, UCB, Teijin, MSD, Santen TI: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company KE: Employee of: Eli Lilly and Company LY: Employee of: Eli Lilly and Company VA: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company CLG: Employee of: Eli Lilly and Company TR: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company DES: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company WM: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company SB: Employee of: Eli Lilly and Company MEW: Consultant for: Eli Lilly and Company, Pfizer, AbbVie, Vertex AG: Employee of: Eli Lilly and Company.

EFFICACY AND SAFETY OF BARICITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND INADEQUATE RESPONSE TO TUMOUR NECROSIS FACTOR INHIBITORS: 24-WEEK PHASE 3 RA-BEACON STUDY RESULTS

DJELOTVORNOST I SIGURNOST BARICITINIBA KOD BOLESNIKA S AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM I NEADEKVATNIM ODGOVOROM NA INHIBITORE FAKTORA TUMORSKE NEKROZE: REZULTATI 24-TJEDNE FAZE 3 ISPITIVANJA RA-BEACON

Omid Zamani¹, Bernard Combe², Hans-Peter Tony³, Juan Sanchez Burson⁴, Hasan Tahir⁵, Mikkel Østergaard⁶, Beatrice Augendre-Ferrante⁷, Anke Beselin⁸, Esbjörn Larsson⁹, Marta Casillas¹⁰, Josef Smolen¹¹, Andrei Petru Ghizdavescu (Non-author presenter)¹²

¹ Rheumazentrum Favoriten, 1100 Vienna, Austria; ² CHRU, 34090 Montpellier, France; ³ Dept. of Rheumatology, University Hospital of Würzburg, 97080 Würzburg, Germany; ⁴ Division of Rheumatology, Hospital de Valme, 41014 Sevilla, Spain; ⁵ Whipps Cross University Hospital, London, E11 1NR; ⁶ Copenhagen Center for Arthritis Research, Center for Rheumatology and Spine Diseases, 2100 Copenhagen, Denmark; ⁷ Lilly France, 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex, France; ⁸ Eli Lilly Ges.m.b.H, 1030 Wien, Austria; ⁹ Eli Lilly Sweden AB, 169 73 Solna, Sweden; ¹⁰ Eli Lilly Spain, 28108 Alcobendas, Spain; ¹¹ Dept. of Internal Medicine III, Medical University Vienna, 1090 Wien, Austria; ¹² Eli Lilly Romania S.R.L., București 13713, Romania

Objective Baricitinib (BARI), an oral JAK1/JAK2i, was investigated in the phase 3 RA-BEACON study.

Patients and methods 527 patients with active rheumatoid arthritis (RA) despite previously using ≥ 1 tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) were randomised to placebo (PBO) or BARI (2 or 4mg, QD). Primary endpoint was wk12 ACR20 (BARI 4mg vs PBO). Subgroup efficacy by prior biologic use, safety, and changes in total lymphocyte count (TLC) and NK-cells are reported.

Results Wk12 ACR20 was higher with BARI 4mg vs PBO (55% vs 27%; $p\leq 0.001$). Improvements in ACR20/50/70, DAS28-CRP occurred with BARI 4mg (1 prior TNFi) at wk12/wk24; improvements in CDAI;SDAI;HAQ-DI were observed at wk24. A decrease ≥ 0.6 in DAS2 8 and ≥ 6 in CDAI at wk4 was observed in 79% and 80% of patients on BARI 4mg, respectively, associated with LDA/remission at wk12/wk24. More TEAEs occurred with BARI 2 and 4mg vs PBO, including infections. TLC changes in BARI groups were similar vs PBO at wk12/wk24. There were increases in T-cells, B-cells and NK-cells at wk4, and decreases in T-cells, NK-cells, and an increase in B-cells at wk12/wk24 for BARI groups (all TLC changes within normal range; NK-cell decrease was not associated with increased infection).

Conclusion BARI showed clinical improvements wk4–wk24 with acceptable safety profile. Wk4 clinical response might predict later LDA/remission.

Key words Baricitinib; Rheumatoid Arthritis; Clinical Trial, Phase 3

Disclosure OZ: None declared. BC: Grant/ Research Support from: Merck, Pfizer, Roche-Chugai, UCB, Speakers Bureau of: BMS, Merck, Pfizer, Roche-Chugai, UCB. H-P T: Consultant for: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Merck Sharp & Dohme, Roche, UCB, Eli Lilly, Speakers Bureau of: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Merck Sharp & Dohme, Roche, UCB. JSB: Grant/ Research Support from: Abbvie, UCB, Speakers Bureau of: Abbvie, UCB. HT: None declared. MØ: Grant/ Research Support from: Abbvie, BMS, Janssen, Merck, Consultant for: Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Eli-Lilly, Centocor, GSK, Hospira, Janssen, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo, Orion, Pfizer, Regeneron, Schering-Plough, Roche, Takeda, UCB, and Wyeth. BAF: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company. AB: Employee of: Eli Lilly and Company. EL: Employee of: Eli Lilly and Company. MC: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company. JS: Grant/Research Support from: Eli Lilly and Company, Pfizer Inc, Speakers Bureau of: Eli Lilly and Company, Pfizer Inc. AG: Employee of: Eli Lilly and Company

EFFICACY AND SAFETY OF BARICITINIB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND INAPPROPRIATE RESPONSE TO CONVENTIONAL DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS: 24-WEEK PHASE 3 RA-BUILD STUDY SUMMARY RESULTS

DJELOTVORNOST I SIGURNOST BARICITINIBA KOD BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM I NEADEKVATNIM ODGOVOROM NA STANDARDNE ANTIREUMATSKE LIJEKOVE KOJI MIJENJAJU TIJEK BOLESTI: SAŽETAK REZULTATA 24-TJEDNE FAZE 3 ISPITIVANJA RA-BUILD

Paul Emery¹, Marek Krogulec², Ricardo Blanco Alonso³, Maurizio Rossini⁴, Frank Raeman⁵, David Walker⁶, [Andrei Petru Ghizdavescu](#)⁷, Ildiko Irto⁸, Maria Luz Rentero⁹, Marta Casillas⁹, Inmaculada de la Torre⁹, Maxime Dougados¹⁰.

¹ University of Leeds, Leeds Institute of Molecular Medicine and LMBRU, Leeds, UK, LS2 9JT; ² Rheumatology Clinic, MAK-MED, 05-830 Nadarzyn, Poland; ³ Department of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, 39011 Santander, Cantabria, Spain; ⁴ Rheumatology Unit, Department of Medicine, 37129 Verona, Italy; ⁵ Department of Rheumatology, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen-ZNA, 2060 Antwerpen, Belgium; ⁶ The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, UK, NE7 7DN; ⁷ Eli Lilly Romania S.R.L., București 13713, Romania; ⁸ Lilly Hungária Kft., Budapest, 1075 Hungary; ⁹ Eli Lilly Spain, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain; ¹⁰ Paris-Descartes University, 75006 Paris, France

Objective We present efficacy, safety and patient-reported outcome (PRO) analyses from patients with active rheumatoid arthritis (RA) and inappropriate response (IR) to csDMARDs in the randomised 24-week (wk) phase 3 RA-BUILD study of baricitinib, an oral JAK1/2 inhibitor.

Patients and methods Patients with active RA and IR to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs; N=684) received placebo or baricitinib (2 or 4mg, QD) for 24 weeks. Primary endpoint was ACR20 response at wk12 for baricitinib 4mg vs placebo. Safety and other efficacy analyses were also reported.

Results Significant improvements in ACR 20/50/70, DAS28-ESR, SDAI remission, HAQ-DI, and faster decreases in morning joint stiffness, worst joint pain and tiredness were seen with baricitinib vs placebo at wk12 and wk24. At wk24, mTSS was reduced with baricitinib 4mg vs placebo. Baricitinib 4mg produced a significant rapid decrease (within 1wk) in DAS28-ESR and CDAI vs placebo. TEAE and SAE rates, including serious infections, were similar among groups. Increases in total lymphocyte count (TLC) including T, B and NK cells at wk4 for baricitinib were within the normal ranges. T-cells and NK-cells decreased and B-cells increased at wk12 and wk24 vs placebo.

Conclusion Baricitinib 4mg resulted in significant improvement in structural progression and PROs at wk12 and wk24. Safety and infection rates were acceptable regardless of TLC changes.

Key words Baricitinib, Rheumatoid Arthritis, Clinical Trial Phase 3

Disclosure PE: Consultant for: Pfizer, MSD, Abbvie, BMS, UCB, Roche, Novartis, Samsung, Eli Lilly and Company MK: Grant/Research Support from: Eli Lilly and Company RBA: None declared MR: None declared FR: None declared DW: None declared AG: Employee of: Eli Lilly and Company, II: Employee of: Eli Lilly and Company MR: Employee of: Eli Lilly and Company MC: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company IT: Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company MD: Consultant for: Abbvie, Pfizer, UCB, Roche, Eli Lilly and Company, Novartis, BMS, Merck, Grant/ Research Support from: Abbvie, Pfizer, UCB, Roche, Eli Lilly and Company, Novartis, BMS, Merck

SEKUKINUMAB FOR PSORIATIC ARTHRITIS: COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESULTS VERSUS ETANERCEPT UP

SEKUKINUMAB U PSORIJATIČNOM ARTRITISU: USPOREDBA REZULTATA UČINKOVITOSTI NASPRAM ETANERCEPTA DO 24 TJEDNA KORIŠTENJEM USKLAĐENO PRILAGOĐENE NEIZRAVNE USPOREDBE

Peter Nash¹, Ian B. McInnes², Philip Mease³, Howard Thom⁴, Matthias Hunger⁵, Luminita Pricop⁶, Kunal Gandhi⁶, Steffen Jugl⁷, [Nikolina Zdunić⁸](#).

¹ University of Queensland, Brisbane, Australia; ² University of Glasgow, Glasgow, UK; ³ Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁴ University of Bristol, Bristol, UK; ⁵ Mapi Group, Munich, Germany; ⁶ Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA; ⁷ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁸ Novartis Hrvatska, d.o.o., Zagreb, Croatia

Introduction In the absence of comparative data, or trials with sustained placebo arms, for secukinumab (SEC) and etanercept 50 mg/week (ETN) in active psoriatic arthritis, matching-adjusted indirect comparison (MAIC) can simulate head-to-head comparison. MAIC adjusts for differences in patient characteristics at baseline, reducing the effective sample size (ESS) in one trial but matching this with the population from another trial.

Patients and methods Patient-level data for SEC in FUTURE-2 (n=200; SEC 150 mg and 300 mg) were weighted to match baseline characteristics for ETN patients (n=101) in the 2004 trial NCT00317499. In FUTURE-2 and NCT00317499, 65% and 100% of patients, respectively, were biologic-naïve. Logistic regression was used to determine weights for age, body weight, sex, race, methotrexate use, presence of psoriasis ($\geq 3\%$ body surface area), mean HAQ-DI score, and previous biologic therapy. In sensitivity analysis, duration of psoriatic arthritis, swollen joint count and CRP were also included. PASI score matching was not possible. Weighted outcomes from FUTURE-2 (ESS=54 for SEC 150 mg; ESS=58 for SEC 300 mg) were compared with those for ETN in NCT00317499. Response rates are presented for week 24.

Results Both SEC doses produced significantly higher responses than ETN for ACR20/70, and numerically higher responses for ACR50. Results remained consistent across sensitivity analyses.

Conclusion In conclusion, this MAIC indicates that joint (ACR20/70) response rates are significantly higher with SEC than with ETN in patients with active psoriatic arthritis. The small ESS for SEC, and differences in study designs and patient baseline characteristics, which were unavailable for matching, are potential limitations of this MAIC.

Key words MAIC, secukinumab, etanercept, psoriatic arthritis

Disclosures The authors were involved in the conception and design of the analysis and interpretation of data. PN and PM have received grants, honoraria for consultancy and for being a member of speakers' bureaux from Novartis. IBM has received research grants and honoraria for consultancy from Novartis. HT and MH have received honoraria for consultancy from Novartis.

SEKUKINUMAB FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS: COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESULTS VERSUS ADALIMUMAB USING A MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON

SEKUKINUMAB U ANKILOZANTNOM SPONDILITISU: USPOREDBA REZULTATA UČINKOVITOSTI NASPRAM ADALIMUMABA KORIŠTENJEM USKLAĐENO PRILAGOĐENE NEIZRAVNE USPOREDBE

Peter Nash¹, Dominique Baeten², Vibeke Strand³, Howard Thom⁴, Matthias Hunger⁵, Brian Porter⁶, Kunal Gandhi⁶, Steffen Jugl⁷, [Nikolina Zdunić⁸](#).

¹ University of Queensland, Brisbane, Australia; ² Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; ³ Stanford University, Palo Alto, CA, USA; ⁴ University of Bristol, Bristol, UK; ⁵ Mapi Group, Munich, Germany; ⁶ Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA; ⁷ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁸ Novartis Hrvatska d.o.o., Zagreb, Croatia

Introduction Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) can simulate head-to-head comparison and may be used when there are no direct comparative data, as for secukinumab (SEC) and adalimumab 40 mg (ADA) in ankylosing spondylitis. MAIC adjusts for differences in patient characteristics at baseline, reducing the effective sample size (ESS) in one trial but matching this with the population from another trial.

Patients and methods Patient-level data from the SEC 150 mg arm of MEASURE-1 (n=125) were weighted to match baseline patient characteristics in ATLAS (ADA: n=208). In MEASURE-1 and ATLAS, 73% and 100% of patients, respectively, were biologic-naïve. Logistic regression was used to determine weights for age, sex, BASFI, CRP and previous biologic therapy. Weighted outcomes from MEASURE-1 (ESS=88) were compared with those

from ATLAS. Pairwise comparisons using relative risks were performed at weeks 12, 16, 24 and 52. ASAS40 and BASDAI50 were unavailable for ADA at week 16.

Results For ASAS20 and ASAS40, response rates were numerically higher for SEC than for ADA across all time points, with significantly higher results at weeks 16 (ASAS20) and 24 (ASAS20/40). BASDAI50 responses were similar between SEC and ADA at week 24. Results remained consistent across sensitivity analyses.

Conclusion In conclusion, SEC demonstrated statistically significantly higher symptomatic improvement for ASAS20/40 versus ADA at week 24 in this MAIC. A similar trend was observed at week 52, despite differences in analysis (MEASURE-1: NRI and ITT; ATLAS: LOCF and pooled arms). Small ESS, and differences in study designs, placebo responses and other baseline characteristics, which were unavailable for matching, are potential limitations.

Key words MAIC, secukinumab, adalimumab, ankylosing spondylitis

Disclosures The authors were involved in the conception and design of the analysis and interpretation of data. PN has received grants, honoraria for consultancy and for being a member of speakers' bureaux from Novartis. DB has received grants and honoraria for consultancy from Novartis. VS, HT and MH have received honoraria for consultancy from Novartis.

REUMATOIDNI VASKULITIS

RHEUMATOID VASCULITIS

Amina Fazlić Džankić¹, Kristina Radoš²

¹ Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“, J.J.Strossmayera 59, 44000 Sisak; ² Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“, J.J.Strossmayera 59, 44000 Sisak

Reumatoidni vaskulitis (RV) je rijetka komplikacija reumatoidnog artritisa (RA) koja zahvaća male i srednje arterije i u mnogim značajkama slični poliartritisu nodosa (PAN). Klinička slika RV može zahvaćati mnoge organe uključujući kožu, periferni živčani sustav te sklerozu uz febrilitet i gubitak na TT. Oštećenja živca uzrokuju senzomotorne neuropatije - „mononeuritis multiplex“. Šezdesetčetverogodišnji bolesnik koji se unazad 20 godina liječi zbog RAa hospitaliziran je zbog febriliteta i novonastale pareze n.peroneusa. U nalazima nađemo povišene upalne parametre uz niske vrijednosti C3 i C4 komponente komplementa, uredne ANA i negativan anti-dsDNA antitijela. Učinjenim EMNG-om stimulacijom lijevog n. peroneus a nije se mogao evocirati M potencijal, a MR-om LS kralježnice isključi se hernija intervertebralnih diskova. Zbog pogoršanja neurološkog deficita ponovi se EMNG kojim se sada opiše potpuna denervacija u mišićima lijevog stopala uz znakove teške neuralne lezije u mišićima desnog stopala te znakove srednje teške kronične neuralne lezije obje šake. Biopsijom suralnog živca histološki se nađe asimetričan gubitak aksona te mjestimični gubitak mijelinske ovojnice uz zadebljan epineurij. Oko živčanih vlakana se nađu male krvne žile oko kojih su miješani upalni infiltrati koji infiltriraju stijenke krvnih žila uz razaranje elastične lamine što odgovara vaskulitisu, a promjene na živcu se opisuju kao posljedica ishemije u sklopu vaskulitisa. Započne se imunosupresivna terapija. Zbog kolecistitisa u sklopu vaskulitisa se učini hitna kolecistektomija. Na terapiju imunosupresivima i kortikosteroidima postoperativno dolazi do poboljšanja. Nedostatak podataka i nespecifični simptomi RV su stvorili izazov za standardizirani pristup u dijagnozi i liječenju ovog stanja.

Ključne riječi reumatoidni artritis, reumatoidni vaskulitis, mononeuritis multiplex

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

OHRONOZA – PRIKAZ SLUČAJA

OCHRONOSIS – CASE REPORT

Ana Parlov¹, Marin Petrić¹, Dijana Perković¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹.

¹ Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 21000 Split

Šezdesetogodišnja bolesnica, koja se dulje vrijeme obrađuje zbog sumnje na upalnu reumatsku bolest (seronegativni reumatoidni artritis, spondiloartropatija), hospitalizirana je zbog progresivne bolova u kukovima, koljenima i malim zglobovima stopala.

Nekoliko godina prije hospitalizacije primjetila je da su joj poplavile uške i vršak nosa te da urin potamni stajanjem na zraku.

Navedeni simptomi uklapaju se u kliničku sliku nasljedne metaboličke bolesti alkaptonurije, koja se osim poliartritisom manifestirala i ohronozom (smečkasto crna pigmentacija noktiju, bjeloočnica, hrskavica, zglobova).

Sumnju da se radi o alkaptonuriji smo potvrdili analizom urina u kojem su utvrđene povišene vrijednosti homogentizinske kiseline.

Svrha ovog rada je ukazati na rijetku bolest koja imitira upalne reumatske bolesti te degenerativne promjene na zglobovima, a za koju trenutačno nema specifičnog lijeka.

Ključne riječi Ohronoza, Alkaptonurija, Homogentizinska kiselina, Poliartritis

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

SLIKOVNI PRIKAZ RADIOGRAFSKI I ULTRAZVUČNO DETEKTIBILNIH PROMJENA U BOLESTI ODLAGANJA KRISTALA KALCIJEVOG PIROFOSFAT DIHIDRATA (CPPD)

DISPLAY OF RADIOGRAPHIC AND ULTRASOUND DETECTABLE CHANGES IN CALCIUM PYROPHOSPHATE DIHYDRATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE (CPPD)

Nadica Laktašić Žerjavić¹, Dubravka Kolarić Matešić², Dubravko Bajramović³, Porin Perić¹, Kristina Potočki³, Iva Žagar¹

¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska;

² Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Opća bolnica u201cDr Tomislav Bardeku 201d, Z. Selingera bb, 48000 Koprivnica, Hrvatska;

³ Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kispaticeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

Bolest odlaganja kristala kalcijevog pirofosfat dihidrata (CPPD) može biti asimptomatska (asimptomatska hondrokalcinoza), može uzrokovati akutni kristalni CPP artritis (pseudogicht), kronični kristalni CPP artritis (pseudoreumatoidni artritis), generalizirani sekundarni osteoartritis, pseudoneuropatsku artropatiju i vertebralne bolne sindrome. Sekundarna CPPD razvija se posljedično metaboličkom poremećaju (hemokromatoza, hiperparatiroidizam, hipomagnezemija) te iza kirurškog zahvata ili traume zgloba. Ne postoji specifična terapija primarnog CPPD-a. Liječenje uključuje NSAR, lokalnu i sustavnu promjenu glukokortikoida, fizikalnu terapiju, ortopedsku pomagala te kirurško ortopedsko liječenje. Nije do kraja utvrđena učinkovitost metotreksata i blokade IL-1 u kroničnom kristalnom CPP artritisu.

Prikazujemo 56-godišnju bolesnicu kojoj je dijagnoza CPPD postavljena u dobi od 53. godine, a nakon 20-tak godina trajanja simetričnog, seronegativnog poliartritisa koji je liječen sulfasalazinom i NSAR. Bolesnica je razvila kontrakturu svih velikih zglobova, malih zglobova šaka te smanjenu pokretljivost cijele kralježnice. U dobi od 54. godine ugrađen joj je TEP oba koljena. Radiološkom obradom (standardni radiogrami, CT, UZV) utvrđeni su tipični depoziti kristala CPP-a u hijalinoj i vezivnoj hrskavici svih velikih zglobova te malih zglobova šaka i stopala, kao i u intervertebralnim diskovima te ligamentima kralježnice (slika okrunjenog densa aksisa) uz sekundarne degenerativne promjene. Dijagnoza je potvrđena nalazom kristala CPP-a pri pregledu sinovijalne tekućine desnog koljena u polarizirajućem mikroskopu. Isključen je metabolički poremećaj. Kronični kristalni CPP artritis čini oko 5 % manifestne CPPD i ubraja se u diferencijalnu dijagnozu kroničnog, neerozivnog, upalnog poliartritisa.

Ključne riječi depoziti kalcijevog pirofosfat dihidrata, hondrokalcinoza, metode oslikavanja, osteoartritis, upala
Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

OSTEOMALACIJA I TEŠKI NEDOSTATAK VITAMINA D OPONAŠAJU PERIFERNU ARTERIJSKU OKLUZIVNU BOLEST: PRIKAZ SLUČAJA

OSTEOMALACIA AND SEVERE VITAMIN D DEFICIENCY MIMICKING PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE: A CASE REPORT

Vanja Dekleva Štampalija¹, Nadica Laktašić-Žerjavić¹, Porin Perić¹, Iva Žagar¹, Helena Kolar Mitrović¹, Duje Birkić¹.

¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Osteomalacija je metabolička bolest odraslih osoba karakterizirana smanjenom mineralizacijom osteoida tipično radi nedostatka vitamina D. Klinička slika se razvija postepeno u vidu nespecifičnih i difuznih mišićno-koštanih bolova sa slabošću prvenstveno proksimalnih mišića uz otežano kretanje u uznapredovalom stadiju bolesti. Tipični su najčešće obostrani prijelomi zamora u području rebara, lopatice, zdjelice i proksimalnog dijela dugih kostiju.

Prikazujemo 68-godišnju bolesnicu s obostranom okluzijom površne femoralne arterije i otežanim hodom radi slabosti i bolova u nogama, no bez tipičnih vaskularnih kludikacija.

Utvrđena je povišena vrijednost ukupne i koštane alkalne fosfataze (AP 366 U/L; B-AP 343 U/L), hipokalcemija (Ca 2,04 mmol/L, iCa++ 1,11 mmol/L), hipokalcijurija (Ca/dU 0,18 mmol/dU), teška hipovitaminoza D (25(OH) D3 < 8 nmol/L) uz sekundarni hiperparatiroidizam (PTH 14,6 pmol/L) i denzitometrijski osteoporozu (L1-L4

T=-3,6; kuk ukupno T=-4,0). Radiološki utvrđene su stres frakture ramusa pubične kosti, te scintigrafski multipla područja koštane pregradnje. Isključena je maligna bolest i nađen je pozitivan nalaz protutijela na celijakiju (tTg 80 RU/ml) te se postavi sumnja na malapsorciju s posljedičnom hipovitaminozom D i osteomalacijom. U terapiju je uveden kalcitrol, kalcij i alendronat. U kontrolama prati se povoljan klinički učinak.

U diferencijalnoj dijagnozi osteomalacije potrebno je razmišljati o osteoporozi, reumatskoj polimialgiji, polimiozitisu, fibromialgiji, metastatskoj koštanoj bolesti i multiplom mijelomu.

Ključne riječi osteomalacija, hipovitaminoza D, sekundarni hiperparatireoidizam, sindrom malapsorpcije

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ANABOLISM VERSUS ANTIRESORPTION (AVA STUDY): COMPARISON OF THE MECHANISM OF ACTION OF TERIPARATIDE AND DENOSUMAB IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS USING QUADRUPLE FLUOROCHROME LABELED BONE HISTOMORPHOMETRY

ANABOLIZAM PREMA ANTIRESORPCIJI (AVA STUDIJA): USPOREDBA MEHANIZAMA AKTIVNOSTI TERIPARATIDA I DENOSUMABA U POSTMENOPAUSALNIM ŽENAMA S OSTEOPOROZOM PRIMJENOM ČETVEROSTRUKO FLUOROKROMOM OZNAČENOM HISTOMORFOMETRIJOM.

Vladimir Malobabic¹, David W. Dempster², Hua Zhou³, Robert R. Recker³, Jacques P. Brown⁴, Christopher P. Recknor⁵, E. Michael Lewiecki⁶, Paul D. Miller⁷, Sudhaker D. Rao⁸, David L. Kendler⁹, John H. Krege¹⁰, Jahangir Alam¹⁰, Kathleen A. Taylor¹¹, Boris Janos¹², Valerie A. Ruff¹¹.

¹ Presenting on behalf of Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ² Regional Bone Center, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, NY, USA; ³ School of Medicine, Creighton University, Omaha, NE, USA; ⁴ Groupe de Recherche en Maladies Osseuses, Laval University, Quebec City, Canada; ⁵ United Osteoporosis Centers, Gainesville, GA, USA; ⁶ New Mexico Clinical Research & Osteoporosis Center, Albuquerque, NM, USA; ⁷ Colorado Center for Bone Research, Lakewood, CO, USA; ⁸ Bone & Mineral Research Laboratory, Henry Ford Health System, Detroit, MI, USA; ⁹ Prohealth Clinical Research, Vancouver, British Columbia, Canada; ¹⁰ Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ¹¹ Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN, USA; ¹² Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Ontario, Canada

Objective Evaluate the effects of denosumab (60 mg once), an antiresorptive bone agent, versus teriparatide (20 µg/day), a well-established anabolic agent, in postmenopausal women with osteoporosis. Changes from baseline (BL) in bone histomorphometric indices were compared with changes in intact parathyroid hormone (iPTH).

Methods Fasting bone turnover markers (BTMs) and iPTH were collected at BL, 1, 3, and 6 months. Patients underwent quadruple fluorochrome labeling at BL and 3 months. The primary objective was change in mineralizing surface/bone surface in the cancellous envelope. Dynamic and static histomorphometric indices were assessed.

Results In the denosumab group, iPTH increased from BL and peaked at month 1, remaining above BL at months 3 and 6. Histomorphometric indices of bone formation in the cancellous envelope were higher for teriparatide at month 3. Except for mineral apposition rate, these indices increased with teriparatide and decreased with denosumab from BL to month 3. Similar findings were observed in other envelopes. Teriparatide increased BTMs from BL: procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP) starting at month 1 and carboxyterminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) starting at month 3. For denosumab, P1NP and CTX decreased from BL at all time points.

Conclusion Histomorphometric data confirm and BTM data support the opposing mechanism of action of the 2 drugs on bone remodeling.

Keywords Teriparatide, denosumab, endogenous intact parathyroid hormone, remodeling

Disclosure This study was conducted by Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA. This is an encore of an abstract presented at the American Society for Bone and Mineral Research – 37th Annual Meeting, 9 – 12 October, 2015; Seattle, WA, USA.

SEKSUALNA AKTIVNOST BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM KUKA

SEXUAL ACTIVITY IN PATIENT WITH OSTEOARTHRITIS OF THE HIP JOINT

Darija Granec¹, Iva Milivojević¹, Dubravka Granec¹, Katarina Barbarić²¹ Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Gajeva 2, 49217 Krapinske Toplice; ² Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Šalata 7, 10000 Zagreb

Uvod Seksualna aktivnost (SA) značajna je stavka kvalitete života. Cilj ovog rada je ispitati da li je SA ograničena kod bolesnika s uznapredovalim osteoartritisom (OA) kuka te koliko su bolesnici zadovoljni informacijama dobivenih na tu temu.

Ispitanici i metode U ovo prospektivno istraživanje uključeni su bolesnici oba spola dobi od 18 do 75 godina s primarnim ili sekundarnim OA kuka. Nisu uključeni bolesnici s poznatom ovisnošću o lijekovima ili alkoholu, malignom bolešću, autoimunom bolesti i drugim neurološkim, psihijatrijskim ili kardiovaskularnim bolestima koje znatno utječu na bolesnikovu kvalitetu života. Nakon potpisanog informiranog pristanka bolesnici su ispunili i anketu od 10 pitanja. Podaci su analizirani metodom deskriptivne statistike.

Rezultati U razdoblju od 30.03.2013.g. do 30.08.2015.g. uključeno je 112 bolesnika od čega 60 muškaraca i 52 žene. Njih 40 (36%) je odbilo sudjelovati. Anketu su ispunila 72 ispitanika. Najviše ih je bilo u dobnoj skupini 41-60 godina, 28 muškaraca i 16 žena. Starijih od 60 godina bilo je 22-dvoje, a mlađih od 40 godina 6 ispitanika, podjednako oba spola. Da je seksualno aktivno potvrdilo je 82% ispitanika. Četrdesetčetvero ispitanika (61%) potvrdilo je da problemi s kukom utječu na SA, i to uglavnom zbog bolova u kuku. Da je to rijetko ili ponekad procijenilo je 59% ispitanika, redovito ili uvijek 31%. Potrebu za više informacija o SA izjavilo je 75% ispitanika, i to uglavnom u neposrednom razgovoru s fizioterapeutom, fizijatrom ili ortopedom, ili u pisanom obliku.

Zaključak Ograničenja zbog uznapredovalog OA kuka utječu na SA muškaraca i žena. Bolesnici koji očekuju ugradnju endoproteze kuka žele više informacija o SA i to u neposrednom razgovoru s medicinskim osobljem, ili u obliku pisanih uputa.

Ključne riječi osteoartritis kuka, seksualna aktivnost, kvaliteta života

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PROCJENA RIZIKA ZA PRIJELOM PRIMJENOM "TRABECULAR BONE SCORE (TBS)" ANALIZE I FRAX-ALGORITMA U BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

FRACTURE RISK PREDICTION USING "TRABECULAR BONE SCORE (TBS)" ANALYSIS AND FRAX-ALGORITHM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Marija Punda¹, Simeon Grazio², Frane Grubišić², Hana Skala Kavanagh², Ines Doko², Lora Bolić³, Marija Bosak Butković¹, Zvonko Kusić¹.¹ Klinika za nuklearnu medicinu i onkologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb; ² Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar, Vinogradska 29, 10000 Zagreb; ³ Opća bolnica "Dr Ivo Pedišić", Ul. Josipa Jurja Strossmayera 59, 44000, Sisak

Uvod Trabecular bone score (TBS) je novija programska podrška koja dodatnom analizom DXA lumbalne kralježnice (L1-L4) daje podatke koji su indirektni pokazatelj mikroarhitekture kosti. Cilj istraživanja bio je evaluirati primjenu TBS-a i FRAX-algoritma u cilju procjene rizika za prijelom u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Ispitanici i metode U 53 bolesnika s RA (50 žena, 3 muškarca) prosječne dobi 67 godina (raspon 48 do 88 god.) uz kliničke podatke učinjeno je DXA mjerenje L1-L4 regije i kuka, kao i TBS analiza DXA snimki L1-L4. Bolesnici su stratificirani prema T vrijednostima sukladno definiciji SZO, a prema vrijednostima TBS-a u tercile: 1-uredna vrijednost (> 1.300), 2- umjerena degradacija (1.200-1.300) i 3 - niska vrijednost (< 1.200). Izračunate su vrijednosti FRAX-a i njegova vrijednost prilagođena za TBS.

Rezultati Izmjerena je prosječna vrijednost TBS-a od 1.287 (raspon 1.065-1.468). Na temelju nalaza denzitometrijskog mjerenja (A,B ili C) i dobivenih vrijednosti TBS-a (1,2 ili 3) bolesnici su stratificirani u ukupno 9 kategorija: A1-A3, B1-B3 i C1-C3. U 5 bolesnika utvrđene su niske vrijednosti TBS-a (5.7% B3 i 3.7% C3), u 27 bolesnika umjerena degradacija (5.7% A2, 24.5% B2, 20,8% C2), a uredne vrijednosti TBS-a izmjerene su u 21 bolesnika (6% A1,15.1% B1, 13.2% C1). U 11/24 bolesnika sa osteopenijom je primjenom FRAX-a prilagođenog za TBS utvrđen povišeni rizik za velike osteoporotične prijelome i prijelom bedrene kosti.

Zaključak U našoj studiji temeljem TBS analize utvrđena je umjerena degradacija mikroarhitekture kosti u polovici bolesnika s RA. Dodatnom kategorizacijom primjenom algoritma FRAX prilagođenog za TBS u bolesnika sa

osteopenijom utvrđeno je da je u više od polovine ukupnog broja bolesnika procijenjen povišeni rizik na prijelom kao i potrebitost liječenja osteoporoze.

Ključne riječi osteoporoza, reumatoidni artritis, denzitometrija skeleta, TBS, FRAX, prijelom

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

VERTEBRALNA FRAKTURA U BOLESNIKA S ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM – PRIKAZ SLUČAJA

VERTEBRAL FRACTURE IN PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS - CASE REPORT

Iva Žagar¹, Helena Kolar Mitrović², Porin Perić³, Nadica Laktašić-Žerjavić⁴, Kristina Potočki⁵

¹ KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb; ² KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; ³ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; ⁴ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;

⁵ Zavod za radiologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Ankilozantni spondilitis (AS) je bolest u kojoj se istodobno odvijaju procesi osifikacije te gubitka koštane mase (osteoporoza). Frakture su ozbiljna komplikacija AS-a, a nastaju nakon minimalne traume ili ponekad i bez nje. Frakture tipično zahvaćaju sva 3 dijela kralješka, a nastaju najčešće u donjem dijelu vratne kralješnice (C5-C7). Neurološki deficit nakon frakture se javlja u oko 62% bolesnika s AS-om.

U ovome radu prikazat ćemo 36-godišnjeg bolesnika koji ima dijagnozu AS-a postavljenu 2014. godine. Tada su na učinjenom RTG-u vratne kralješnice opisane masivne kalcifikacije prednjeg longitudinalnog ligamenta. 2015. se započinje liječenje anti TNF blokatorom. U 08/2016. zadobio je trzajnu ozljedu vratne kralješnice, pri prijemu u hitnu službu uredan neurološki status, bez vanjskih znakova traume. Na standardnom RTG-u vratne kralješnice opisuju se promjene sukladno dijagnozi ankilozantnog spondilitisa, ali bez znakova frakture. Učinjen je MSCT vratne kralješnice gdje se opisuje fraktura gornjeg artikulacijskog nastavka i trupa C5 kralješka te fraktura spinoznog nastavka C4. Spinalni kanal je održane širine u svim razinama, bez slobodnih koštanih fragmenata. Pristupi se operativnom zahvatu, te se učini spondilodeza C2-Th1. Bolesnika je cijelo vrijeme bez neurološkog deficita.

Kod bolesnika s AS-om, promjena kvalitete vertebrogenih simptoma mora pobuditi sumnju na moguću frakturu, pogotovo ako se javlja nakon i minimalne traume. Frakture su na standardnim radiogramima često neprepoznate, pa je potrebno učiniti širu slikovnu obradu koja bi trebala uključivati i MSCT kralješnice. S obzirom na visoku prevalenciju neurološkog deficita potreban je detaljan neurološki status, a zbrinjavanje bolesnika u većini slučajeva zahtijeva kirurški zahvat.

Ključne riječi ankilozantni spondilitis, vertebralna fraktura, neurološki deficit

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

REHABILITACIJA PRIJELOMA HUMERUSA KOMPLICIRANA NEPREPOZNATIM ABRIS PRIJELOMOM OLEKRANONA - PRIKAZ BOLESNIKA

REHABILITATION OF THE HUMERAL FRACTURE COMPLICATED DUE TO UNRECOGNIZED ABRIS FRACTURE OF THE OLECRANON – CASE REPORT

Dubravka Šalić Herjavec¹, Martina Pelozo²

¹ Dom zdravlja Zagreb- Zapad, Baštijanova 52, Zagreb; ² Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop", Mihanovićeve 3, Zagreb

Šezdesetmogodišnja bolesnica je pri padu na lijevu ruku u studenom 2015. zadobila prijelom vrata humerusa s rotacijom glave i impakcijom ulomaka. Liječena je konzervativno, imobilizacijom. Po sanaciji prijeloma preporučena je rehabilitacija.

U siječnju 2016. na prvom pregledu fizijatra utvrđena izrazita bolnost i otečenost lijevog ramena i lijeve šake uz tek inicijalnu pokretljivost u lijevom ramenu i ručnom zglobu te bezbolna kontraktura lijevog lakta (ROM 40°/120°). Započne se rehabilitacija uz analgetsku potporu slabim opioidnim analgeticima. Nakon mjesec dana rehabilitacije dolazi do regresije bolova i bolje pokretljivosti lijevog ramena i ručnog zgloba, ali i pojave izrazito jakih bolova u lijevom laktu, napose pri mobilizaciji. RTG lijevog lakta te UZV lijevog ramena i lakta nisu pokazali patoloških promjena. Zbog pogoršanja kliničkog statusa u travnju 2016. je učinjen MR lijevog lakta koji pokaže edem kosti vrata radijusa, sinovitis fose olekranona te parcijalnu leziju ili početne atrofičke promjene distalnog dijela medijalne glave m. tricepsa, a u svibnju 2016. MSCT lijevog lakta koji pokaže raniji abris prijelom

medijalnog dijela olekranona i kalcificirajući entezitis uz medijalni epikondil humerusa. Kako bi se adekvatnije provela rehabilitacija, u područje olekranona apliciran je 4x Depo-Medrol i lidokain. Intenzivnom rehabilitacijom tijekom naredna 2 mjeseca je došlo do povećanja opsega pokreta te poboljšanja funkcije ne samo lakta, već čitave lijeve ruke. Ovim prikazom se ukazuje da kod nezadovoljavajućeg tijeka rehabilitacije treba pomišljati na ozljede okolnih zglobova/regija, te da ponekad usprkos urednim nalazima dostupnijih pretraga (RTG, UZV), obradu treba proširiti na MR i/ili MSCT u cilju točne dijagnoze, adekvatnog pristupa i plana rehabilitacije.

Ključne riječi: rehabilitacija, prijelom, humerus, olekranon, magnetska rezonancija, kompjuterizirana tomografija
Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

USPOREDBA UČINKOVITOSTI IFS I TENS ELEKTROTHERAPIJE UZ TERAPIJU LASEROM NA KRIŽOBOLJU

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF THE IFC AND TENS ELECTROTHERAPY WITH LASER THERAPY ON LOW BACK PAIN

Nataša Kalebota¹, Nikolino Žura², Josip Draženović², Narcisa Mandić Cafuta², Porin Perić².

¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, KIšpatićeva 12, 10000 Zagreb; ² Klinika za reumatske bolesti i r ehabilitaciju, KBC Zagreb, KIšpatićeva 12, 10000 Zagreb

Uvod Križobolja je najčešći razlog provođenja fizikalnih terapija. Pri tome se koriste različite fizikalne procedure. Elektroterapijski postupci IFS i TENS su jedni od najčešćih korištenih postupaka u pacijenta sa križoboljom. Laser se isto tako učestalo koristi u liječenju. Cilj istraživanja je usporedba učinkovitosti kombinacije terapija IFS i Lasera te TENS i lasera na križobolju.

Ispitanici i metode Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine, slučajnim odabirom, neovisno o dobi i spolu. U jednoj skupini su primijenjeni IFS i laser uz terapijske vježbe, a u drugoj skupini TENS i laser uz terapijske vježbe. Ispitali smo učinak na bol, pokretljivost i funkciju. Za procjenu boli koristili smo VAS skalu, za pokretljivost Schoberovu mjeru, a za funkciju upitnik o križbolji Roland-Morris. Istraživanje je provedeno u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb. U svih bolesnika učinjeno je početno i završno mjerenje.

Rezultati U svih pacijenta došlo je do poboljšanja, no statističkom obradom podataka nije utvrđena statistički značajna razlika u učinkovitosti, tj. obje kombinacije su jednako učinkovite na bol, pokretljivost i funkciju.

Zaključak Navedene kombinacije terapijskih postupaka jednako su učinkovite u liječenju pacijenata sa križoboljom.

Ključne riječi IFS, TENS, laser, križobolja

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PRIKAZ SLUČAJA: FRAKTURE SAKRUMA U STRUKTURALNO OSLABLJENOJ KOSTI – SLUČAJAN NALAZ NA MR LUMBOSAKRALNE KRALJEŽNICE

SACRAL INSUFFICIENCY FRACTURE: AN INCIDENTAL FINDING ON SPINAL MRI – A CASE REPORT

Danijela Veljković Vujaklija¹, Dragan Javoran¹, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić².

¹ Klinički zavod za radiologiju, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka; ² Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

Frakture sakruma u strukturalno oslabljenoj kosti (stres frakture) često su neprepoznati uzrok lumbosakralne (LS) i zdjelice boli u starijoj životnoj dobi te slučajan nalaz na magnetskoj rezonanciji kralježnice.

Prikazujemo slučaj 76-godišnje pacijentice s jakom križoboljom i bolovima u kukovima u koje je uz klinički pregled i laboratorijske analize učinjena radiološka obrada (radiogrami LS kralježnice i zdjelice, MR LS kralježnice) i denzitometrija.

Pacijentica se liječi ekstrakorporalnom dijalizom zbog kroničnog zatajenja bubrega s višestrukim komorbiditetima. Kliničkim pregledom uočava se pognut stav i šepajući hod bez pomagala. Kralježnica je pojačane grudne kifoze i slabinske lordoze, bolna na sukusiju spinoznih nastavaka u LS segmentu, napete paravertebralne muskulature. Lasegue je obostrano negativan. Kukovi ograničenih unutarnj ih rotacija. Denzitometrija pokazuje T score -5,4. Radiogram zdjelice pokazuje znakove femoroacetabularnog sraza, a radiogrami MR i LS kralježnice stabilne kompresivne frakture L2 i L4 kralježaka uz znakove diskopatije i foraminalne stenoze duž LS segmenta. Bilateralno patološki promijenjen signal spongioze sakruma ukazuje na frakture u strukturalno oslabljenoj kosti. Neu-

rokirurškim pregledom nema indikacija za operativno liječenje. Po provedenoj medicinskoj rehabilitaciji smanjena je bolnost kralježnice i kukova.

Stres frakture sakruma često su neprepoznat uzrok lumbalne i zdjelične boli u žena starije životne dobi s osteoporozom. Druga stanja s oslabljenom strukturom kosti (dugotrajna terapija kortikosteroidima i imobilizacija, reumatoidni artritis, osteomalacija) povećavaju rizik za frakturu sakruma. Na standardnim radiogramima rijetko se uočavaju. Dijagnostička metoda izbora je magnetska rezonancija. Liječenje je konzervativno.

Ključne riječi bol, fraktura, sakrum, kralježnica, magnetska rezonancija

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

UČINKOVITOST TERAPIJE UDARNIM VALOM KOD BOLESNIKA SA KALCIFICIRAJUĆIM TENDINITISOM ROTATORNE MANŠETE RAMENA

THE EFFICACY OF SHOCK WAVE THERAPY IN PATIENTS WITH ROTATOR CUFF CALCIFIC TENDINITIS

Sonja Muraja¹, Branko Markulinčić¹

¹ Specijalna bolnica za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Stubičke Toplice, Park Matije Gupca 1, 41217 Stubičke Toplice

Uvod Cilj rada bio je ocijeniti učinkovitost terapije udarnim valom u liječenju bolnog ramena uzrokovanog kalcificirajućim tendinitisom m. supraspinatusa.

Ispitanici i metode Ispitanici i metode: ispitivanjem je obuhvaćeno 45 bolesnika (30 žena i 15 muškaraca) prosječne dobi 46 godina kojima je ultrazvučnim pregledom dijagnosticiran kronični kalcificirajući tendinitis m. supraspinatusa. Ultrazvučni pregled ramena aparatom Shimatzu 2200 i linearnom sondom frekvencije 8,5-10 MHz, a prosječna veličina kalcifikata iznosila je 12 mm. Primijenjena je terapija udarnim valom uređajem SwissDolorclast u 5 procedura svaka 4 dana prema protokolu za kronični kalcificirajući tendinitis ramena. Parametri praćenja bili su veličina kalcifikata, opseg pokreta te funkcionalni indeks Shoulder Pain and Disability Indeks (SPADI). Sva mjerenja i ultrazvučni pregled učinjeni su prije početka i nakon završenog liječenja.

Rezultati Rezultati: analiza rezultata provedena je t-testom parnih uzoraka na razini značajnosti $p=0,05$. Zabilježeno je znatno poboljšanje opsega pokreta u ramenu i funkcionalni oporavak smanjenjem vrijednosti SPADI indeksa kod 40 ispitanika. U tri bolesnika nije zabilježeno značajno poboljšanje kliničkog nalaza, a kod 2 bolesnika bolna komponenta se intenzivirala. U 22 bolesnika ultrazvučnim pregledom registrirano je smanjenje kalcifikata u tetivi m. supraspinatusa koje nije bilo na razini statističke značajnosti, dok je kod 23 bolesnika veličina kalcifikata ostala nepromijenjena.

Zaključak Terapija udarnim valom je učinkovita metoda liječenja bolesnika sa kalcificirajućim tendinitisom m. supraspinatusa. Ultrazvučnim pregledom nije zabilježeno značajno smanjenje veličine kalcifikata nakon primijenjene terapije.

Ključne riječi kalcificirajući tendinitis ramena, udarni val, muskuloskeletni ultrazvuk

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

DENOSUMAB DJELUJE NA KORTIKALNU I TRABEKULARNU KOST TE SPRJEČAVA SEKUNDARNE PRIJELOME

EFFECTS OF DENOSUMAB ON CORTICAL AND TRABECULAR BONE AND PREVENTION OF SECONDARY FRACTURES

Jadranka Morović-Vergles¹, Dušanka Martinović Kaliterna², Tonko Vlak³.

¹ Zavod za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Av G Šuška 6, Zagreb; ² Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split; ³ Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom KBC Split, Split

Osteoporozna je česta u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima jer je potaknuta glukokortikoidima i/ili zbog bolesti per se. Uvjetuje povećanu sklonost prijelomima. Rizik za prijelom kuka, kralježka i podlaktice tijekom života procjenjuje se na 40% i sličan je riziku za koronarnu bolest srca. Prijelomi kuka povezani su sa značajnim porastom smrtnosti. Također izrazito povećaju troškove liječenja. Stoga je čvrstoća kortikalne kosti iznimno važna.

RANKL je ključni posrednik diferencijacije, funkcije i preživljenja osteoklasta, a njegov prirodni inhibitor je osteoprotegerin (OPG). U povećanju razgradnje kosti ključan je poremećaj omjera RANKL/OPG.

Denosumab je prvo potpuno humano monoklonsko protutijelo koje inhibira RANKL. Lijek je izbora u liječenju osteoporoze postmenopausalnih žena s visokim rizikom prijeloma. Denosumab povećava gustoću i kortikalne i trabekularne kosti značajno smanjujući rizik prijeloma kuka, kralježnice i ostalih kostiju. Rezultati desetgodišnje primjene denosumaba u studiji FREEDOM extension pokazali su njegovu dugotrajnu sigurnost i učinkovitost sa stalnim povišenjem BMD-a te sniženim rizikom za prijelome na svim mjerenim mjestima.

U probiru bolesnika koji će biti liječeni zbog osteoporoze i njenih posljedica velika važnost pridaje se sekundarnoj prevenciji prijeloma. Bolesnici s jednim ili više osteoporotičnih prijeloma rizičniji su i mogu se zaštititi od slijedećeg prijeloma adekvatnim liječenjem. Primjena lijekova, među kojima je i denosumab, s ciljem popravljivanja osteoporozom narušene koštane strukture i sprječavanja novog prijeloma, najvažniji je motiv u liječenju bolesnika s osteoporozom. Bit sekundarne prevencije je u probiru i adekvatnom liječenju takvih bolesnika.

Ključne riječi osteoporozna, upalne reumatske bolesti, denosumab, sprječavanje prijeloma

SUVREMENO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE NAJČEŠĆIH UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI

CONTEMPORARY PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MOST COMMON INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Branimir Anić¹, Simeon Grazio².

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb; ² Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb

Ključno mjesto u farmakološkom liječenju najčešćih upalnih reumatskih bolesti imaju lijekovi koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti (engl. skr. DMARDs). Postoji nekoliko strategija liječenja bolesnika DMARDs-ima, a načelno mogu se primjenjivati pojedinačno ili u kombinaciji.

Među DMARDs-ima metotreksat (MTX) se smatra prvim lijekom izbora. Izazovi u liječenju peroralnim MTX vezani su uz razvoj nuspojava, prvenstveno onih gastrointestinalnog trakta, dok njegova bioraspodivnost nije proporcionalna povećanju doze (u dozama ≥ 15 mg/tjedno).

Tada terapijska opcija može biti potkožni MTX, čijom se primjenom ostvaruje bolja podnošljivost i bioraspodivnost. S obzirom da upalne reumatske bolesti izrazito utječu na kvalitetu života bolesnika Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) je pokrenulo istraživanje bolesnika s RA i perifernim PsA kojim se želi evaluirati i kvaliteta života bolesnika koji su na terapiji konvencionalnim sintetskim DMARDs-ima, tijekom 6 mjeseci praćenja. Sukladno načelu liječenja prema zadanom cilju, a u slučaju neučinkovitosti tradicionalne terapije primjenjuju se biološki lijekovi. Ti lijekovi predstavljaju veliki napredak, jer dovode do značajnog poboljšanja što se tiče simptoma i znakova bolesti, laboratorijskih pokazatelja upale, a utječu i na usporenje progresije radioloških oštećenja. U Hrvatskoj su dostupni i bioslični lijekovi, a neke nedoumice oko njihove primjene (npr. međuzamjenjivost i automatska supstitucija) uglavnom su razjašnjene, te o njima postoji i stav HRD-a. U stručnoj literaturi i na skupovima (uključivo i EULAR 2016.) je objavljeno više rezultata o djelotvornosti i sigurnosnom profilu biosličnih lijekova, koji se statistički i klinički značajno ne razlikuju prema referentnom lijeku.

Ključne riječi liječenje, upalna reumatska bolest, biološki lijekovi, bioslični lijekovi, dijagnoza

JAK PUTEVI U REUMATOIDNOM ARTRITISU

JAK PATHWAYS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Krešimirova 42, Rijeka

U reumatoidnom artritisu (RA) poremećaj citokinske mreže dovodi do upale i posljedičnih oštećenja tkiva. Citokini djeluju na stanice putem specifičnih receptora koji aktiviraju različite intrastanične signalne puteve. JAK (od engl. Janus family kinases) su neophdni za funkcioniranje imunskih i hematopetskih stanica i igraju važnu ulogu u prijenosu signala iz vanstaničnih prostora do stanične jezgre. JAK/STAT (od engl. signal transducer and activator of transcription) putevi doprinose patogenezi RA te su odgovorni za djelovanje mnogih prouplanih citokina. Postoje četiri JAK-a, a to su JAK1, JAK2, JAK 3 i TKY2 te sedam STAT-ova. Obzirom da JAK djeluju u obliku parova to je onda povezan s aktivacijom raznovrsnih STAT-ova koji signaliziraju veliki broj različitih proupalnih citokina.

Cilj uspješnog liječenja u RA je ponovno uspostaviti imunološku homeostazu a bez da se uzrokuje imunospresija te se čini da inhibicija pojedinih JAK puteva može do toga dovesti.

Ključne riječi citokini, JAK, reumatoidni artritis

Key words cytokines, JAK, rheumatoid arthritis

SECUKINUMAB IN THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

SEKUKINUMAB U LIJEČENJU ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA I PSORIJATIČNOG ARTRITISA

Xenofon Baraliakos¹

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Germany

Ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) are chronic immune-mediated diseases. AS is characterized by inflammation and new bone formation mainly in the axial skeleton and PsA is a multifaceted inflammatory disease.

Current therapeutic strategies include non-steroidal anti-inflammatory drugs, local glucocorticoids and biological agents such as tumor necrosis factor inhibitors (TNFi). Disease-modifying anti-rheumatic drugs are additionally recommended in PsA. However, an unmet need for new treatment options still exists in up to 40% of patients. Interleukin 17A, a proinflammatory cytokine plays a crucial role in the pathogenesis of AS and PsA. Recently, secukinumab (Cosentyx[®]) has been approved by EMA for the treatment of PsA and AS as the first in class fully human IL-17A inhibitor.

In pivotal phase III studies, secukinumab demonstrated early and sustained clinical efficacy on signs and symptoms and physical function over 2 years.¹⁻³ Efficacy has been demonstrated in both TNFi-exposed and naïve patients. Over 80% of TNFi-naïve AS patients achieved Assessment of SpondyloArthritis International Society 20 (ASAS20) response at week 52 in MEASURE 2 trial and ~80% of TNFi-naïve PsA patients achieved American College of Rheumatology 20 (ACR20) response at week 52 in FUTURE 2 trial with secukinumab 150 mg dose. In PsA sustained inhibition of structural damage progression from week 24 up to 2 years was demonstrated in over 80% of patients and in AS about 80% of patients did not have radiographic progression at 2 years. The safety profile observed in patients with AS and PsA is consistent with the safety profile in psoriasis with no new safety signals.

Secukinumab is anticipated to have an established place in the management of AS and PsA in the next years.

Baeten D, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2534–48.

Mease PJ, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:1329–39.

McInnes IB, et al. *Lancet.* 2015;386:1137–46.

Key words interleukin 17A, secukinumab, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis

KRONIČNA MIŠIĆNO KOŠTANA BOL REUMATOLOŠKIH BOLESNIKA

CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Rajna Pelivan¹, Dragica Đurđević¹

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“ Vinogradska 29, 10 000 Zagreb.

Bol je vodeći simptom bolesti i stanja mišićno-koštanog sustava i najvažniji razlog bolovanja i odsutnosti s posla. Kronična mišićno koštana bol reumatoloških bolesnika ovisi o nizu čimbenika kao što su težina bolesti, odnosno stanje bolesnika, tretman i povijest bolesti, društvene okolnosti i osobine ličnosti bolesnika. Ona utječe na sve organske sustave, ometa bolesnika u svakodnevnim aktivnostima, utječe na osjećaj sreće i sveukupnu kvalitetu života.

Po mišljenju bolesnika bol je najteži simptom reumatske bolesti, dok je često od strane zdravstvenih djelatnika nedovoljno uvažena kao medicinski problem. Smanjenje boli je važno da bi se kvalitetno provodili drugi oblici liječenja, dok je izuzetno povoljan i psihološki učinak.

Cilj liječenja kronične mišićno koštane boli je kontrola i oblikovanje prihvatljiv e boli koja dopušta zadovoljavajuće funkcioniranje bolesnika, dok je vrlo teško potpuno ju ukloniti. Da bismo uspješno mogli liječiti kroničnu bol moramo poznavati njezin uzrok, intenzitet, proširenost, kvalitetu i druge odrednice. U tome je najvjerodostojnija anamneza, odnosno izjava samog bolesnika, jer je bol najsubjektivniji osjet i osjećaj. U evaluaciji boli mogu se koristiti različiti upitnici, čime se nastoji kvantificirati stanje bolesnika što se tiče boli. Općenito, možemo ih podijeliti na jednodimenzionalne, kojima se određuje intenzitet boli i multidimenzionalne, koji obično uključuju lokalizaciju, karakter boli, oscilacije, osjetilni, psihološki i socijalni doživljaj i dr.

Liječenje kronične mišićno-koštane boli načelno bi trebalo biti multidisciplinarno i individualno, usmjereno prema bolesniku, koristeći rehabilitacijske metode, farmakoterapiju, psihološku podršku, kognitivno-bihevioralne i druge tehnike.

Ključne riječi kronična mišićno koštana bol, simptom, skala boli, dijagnoza

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KAKO SMANJITI BOL ZBOG SUBKUTANE APLIKACIJE BIOLOŠKIH LIJEKOVA

HOW TO REDUCE PAIN DURING THE APPLICATION SUBCUTANEOUS BIOLOGIC MEDICINE

Milena Pavić Nikolić¹

¹ Klinični oddelek za revmatologiju (revmatološka ambulanta)Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Upotreba bioloških lijekova povećala je udio koji nose medicinske sestre, naročito na području edukacije subkutanih lijekova. Za adekvatno savjetovanje moramo stalno slijediti novosti na tom području. Kako bi naši pacijenti ostali adherentni trebamo obratiti pažnju na bol, koja se pojavljuje prije i poslije aplikacije. Često su osjećaji kao bol, peckanje, neugodan osjećaj tijekom aplikacije razlozi zbog kojih prestaju uzimati lijek.

Studija 2015 navodi 18 % takvih pacijenata, koji (14 %) odustaju od primanja lijeka zbog boli koja se javlja tijekom aplikacije (Bolge et al., 2015). Pacijenti ocjenjuju, da upotreba pena uzrokuje manju bol prilikom iniciranja nego što je slučaj sa prednapunjenom špricom (Sánchez-Eslava et al., 2011). U Sloveniji napravljena studija pokazala je, da 15% pacijenata osjeća neugodu tijekom samoaplikacije, od toga 38% osjeća bol tijekom aplikacije (Pavić Nikolić, 2013).

Kako bi utjecali na smanjenje tegoba povezanih sa aplikacijom moramo pacijente naučiti pravilnom upravljanju sa injekcijama. Područja na koja moramo posebno obratiti pažnju su: pravilan izbor mjesta aplikacije i njihova rotacija, priprema lijeka prije apliciranja, dezinfekcija mjesta uboda, pravilan kut ubod, koji zavisi od više faktora, brzina apliciranja lijeka. Od značenja su savjeti kako postupiti kad bol unatoč pravilnim postupcima ne prestaje. U primjeru, da su naši pacijenti dobro educirani i imaju prilike obratiti se medicinskim sestrama, kad iskrsne problem u vezi samoaplikacije bioloških lijekova, možemo reći, da je naš rad i trud opravdan.

Ključne riječi subkutana aplikacije, smanjenje boli, edukacija pacijenata

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

UTJECAJ BIOLOŠKE TERAPIJE NA BOL KOD BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

EFFECT OF BIOLOGICAL THERAPY ON PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Eva Matijević¹, Ivka Blažević¹, Edita Kneif¹.

¹ KBC Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički odjel za kliničku imunologiju, alergologiju i upalne reumatske bolesti, Huttlerova 4, 31000 Osijek

Uvod Kod bolesnika s reumatoidnim artritisom bol je jedan od vodećih simptoma koji se često doživljava i kao patnja. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi djelovanje biološke terapije na smanjenje intenziteta boli te broja bolnih i otečenih zglobova kod bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa.

Ispitanici i metode Istraživanje je provedeno u KBC Osijek, na Klinici za unutarnje bolesti, Kliničkom odjelu za kliničku imunologiju, alergologiju i upalne reumatske bolesti kod 41 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih biološkom terapijom. Provedena je procjena boli prema vizualnoj skali boli VAS, broj bolnih i otečenih zglobova prije primjene biološke terapije, tri i šest mjeseci nakon primjene iste.

Rezultati Od ukupnog broja ispitanika sudjelovalo je 9 muškaraca (29%) i 32 žene (71%). Prije primjene biološke terapije - Procjena boli na VAS skali (0-100) od 71-90 je bila u 61% ispitanika te od 91-100 u 20% ispitanika. Broj bolnih zglobova je bio 11-20 u 49% ispitanika, a više od 21 u 34% ispitanika. Broj otečenih zglobova je bio 6-10 u 62% ispitanika, te od 11-20 u 5% ispitanika. Šest mjeseci nakon primjene biološke terapije - Procjena boli na VAS skali od 51-70 je nađena u 29% ispitanika, od 31-50 u 29%, te od 0-30 u 27% ispitanika. Broj bolnih zglobova je bio 0-5 u 63% ispitanika, od 6-10 u 20% ispitanika. Broj otečenih zglobova 0-5 je nađen u 83% ispitanika, te od 6-10 u 15% ispitanika.

Zaključak Primjena biološke terapije kod bolesnika s reumatoidnim artritisom dovodi do značajnog smanjenja intenziteta boli, smanjenja broja bolnih i otečenih zglobova te poboljšanju kvalitete života.

Cljučne riječi reumatoidni artritis, bol, biološka terapija

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

USPJEŠNOST EDUKACIJE BOLESNIKA O SUPKUTANOJ SAMOPRIMJENI BIOLOŠKIH LIJEKOVA U REUMATSKIM BOLESTIMA

SUCCESSFULNESS OF PATIENTS EDUCATION ON SUBCUTANEOUS SELF-ADMINISTRATION OF BIOLOGICS IN RHEUMATIC DISEASES.

Marija Medved¹, Kata Babić², Antonija Kruhac¹, Nadica Laktašić-Žerjavić³.

¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; ² Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12 10 000 Zagreb; ³ Klinika za reumatske bolesti rehabilitaciju KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Uvod Biološki lijekovi predstavljaju novu mogućnost liječenja bolesnika s upalnim reumatskim bolestima koji ne reagiraju na sintetske bolest modificirajuće lijekove. Njihovom primjenom uvelike se poboljšala kvaliteta života bolesnika radi bolje kontrole aktivnosti bolesti, posljedičnog umanjavanja nesposobnosti te boljeg uključivanja u aktivan i produktivan život. Na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb primjenjuju se sljedeći biološki lijekovi u supkutanoj primjeni: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab i tocilizumab. Kvaliteti života bolesnika i umanjenu troškova liječenja uvelike pridonosi osposobljavanje bolesnika za samostalnu primjenu supkutano oblika biološkog lijeka u domu bolesnika.

Ispitanici i metode Na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb uključeno je ukupno 99 bolesnika na supkutano liječenje biološkim lijekom.

Rezultati Ukupno je 87 od 99 bolesnika uspješno educirano o supkutanoj samoprimjeni biološkog lijeka u svom domu. Preostalih 12 bolesnika dolazi u bolnicu na supkutano primjenu biološkog lijeka, a razlozi su strah od injekcije, strah od nuspojava, psihička nestabilnost bolesnika te indikacija liječnika radi bolje kontrole primjene lijeka i nuspojava. Kod ukupno 4 bolesnika od 99 uočene su prolazne kožne promjene na mjestu primjene lijeka (crvenilo i otekline), a koje nisu bile uzrok prekida liječenja.

Zaključak Uvođenjem bioloških lijekova u liječenje reumatskih bolesnika uloga medicinske sestre u reumatologiji postaje ključna u ostvarivanju adherencije u liječenju.

Cljučne riječi reumatske bolesti, biološki lijekovi, supkutana primjena, edukacija bolesnika

Keywords rheumatic diseases, biological therapies, injections subcutaneous, patient education

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

BOL KAO PROBLEM U REHABILITACIJI OSOBA S AMPUTACIJOM

PAIN AS A PROBLEM IN THE REHABILITATION OF PERSONS WITH AMPUTATIONS

Nada Ivrlač¹, Danijela Golub¹

¹ KBC Zagreb - Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala, Božidarevićeva 11, 10000 Zagreb

Osobe koje su doživjele amputaciju bilo radi ozljede ili bolesti, susreću se s mnogim problemima vezanim uz novonastalu situaciju, kako sa psihološkog aspekta tako i sa fizičkog. Jedan od problema u rehabilitaciji osoba s amputacijom predstavljaju bolovi, koji mogu biti prisutni tokom cijeloga dana ili povremeno. Tijekom rehabilitacije osoba s amputacijom susrećemo se s postamputacijskim fenomenima koje dijelimo na fantomski osjet, fantomsku bol, te bol bataljka. Fantomski osjet je doživljaj postojanja dijela tijela koji je amputiran. Fantomska bol je bol koja se osjeća iz nekog dijela tijela kojeg više nema. Bol bataljka najčešće se javlja na mjestu amputacije (ožiljak) i normalna je reakcija na kirurški zahvat i oštećenje tkiva. Liječenje fantomske boli i boli u bataljku je najčešće medikamentozno. Takav način liječenja ima visoku cijenu, moguće nuspojave te nedostatak dokaza o njihovoj dugotrajnoj efikasnosti. Alternativa farmakološkoj intervenciji je Mirror terapija, te psihološka potpora od strane multidisciplinarnog tima i obitelji. Svoju važnu ulogu unutar tima ima i medicinska sestra koja može utjecati na bolesnikov doživljaj boli, njegovu reakciju na bol i stupanj ublažavanja boli. Prilagođavanjem i provođenjem cjelokupne njege uvažavajući postojanje boli.

Bol ima negativan utjecaj na protetičku rehabilitaciju osoba sa amputacijom ekstremiteta, produžava period rehabilitacije i vrijeme prilagodbe na protezu, umanjuje sposobnost izvođenja aktivnosti dnevnog života, umanjuje kvalitetu života te radne i druge socijalne aktivnosti. Dobrim multidisciplinarnim pristupom i kombinacijom medikamentozno - alternativne terapije, dolazi do regresije boli, te uspješne rehabilitacije i kvalitete života.

Ključne riječi bol, amputacija, rehabilitacija

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

INSOMNIA U KRONIČNOJ KRIŽOBOLJI

INSOMNIA IN CHRONIC LOW BACK PAIN

Nikolino Žura¹, Nadica Laktašić-Žerjavić¹, Josip Draženović¹, Andreja Matijević¹.

¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Uvod Križbolja je najučestaliji bolni sindrom sa prevalencijom od 65-85 % u odrasloj populaciji, što predstavlja veliki izazov u kliničkom radu, a napose iz razloga što mnoštvo čimbenika može utjecati na nastanak ovoga sindroma. U literaturi kao jedan od popratnih simptoma i uzroka križbolje navodi se i insomnija (43 do 78%). Stvara se „zatvoreni krug“ u kojem insomnija uzrokuje križbolju, a križbolja insomniju.

Ispitanici i metode Pregledom literature u relevantnim znanstvenim bazama nađeno je malo radova i dosadašnja znanstvene studije ne daju odgovor koja je uzročno-posljedična veza između insomnije i križbolje. Razlog tomu može biti što se u velikoga broja bolesnika uslijed spontanoga poboljšanja ne radi diferencijalno-dijagnostička obrada, a time i ne zna točan uzrok križbolje. Istodobno sve češće se navodi i psihogeni uzrok križbolje, a insomnija je jedan od čestih simptoma poremećaja mentalnoga zdravlja.

Rezultati Insomniju pak u našem vremenu treba promatrati ponajprije kao simptom nepovoljnog zbivanja u našem tijelu, a ukoliko je sastavni dio neke bolesti, primjerice križbolje treba ju liječiti kao i sve druge poremećaje. Nadalje, globalna je populacija sve starija, a poznato je da je sa starenjem križbolja učestalija, te da se sve više poslova obavlja sjedeći ili pak u nekim drugim prisilnim i neprimjerenim položajima tijela što može dovesti do razvoja križbolje, a tome i insomnije.

Zaključak Svakodnevna primjerena tjelesna aktivnost, ergonomska prilagodba radnog mjesta, pravilno sjedenje i učestala promjena položaja tijela važne su u primarnoj prevenciji križbolje. Uspješno liječenje križbolje prevenirat će i nastanak insomnije povezane sa kroničnom križboljom.

Ključne riječi insomnija, križbolja, liječenje

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ZNAČAJ DULJINE TRAJANJA FIZIKALNE TERAPIJE U LIJEČENJU KRONIČNIH VERTEBRALNIH SINDROMA

THE IMPORTANCE OF THE DURATION OF PHYSICAL THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC VERTEBRAL SYNDROME

Josip Draženović¹, Nikolino Žura¹, Ivan Jurak², Porin Perić¹, Marija Jovanovac¹.

¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; ² Zdravstveno veleučilište, Mlinarska cesta 38, 10000 Zagreb

Uvod Bolesti kralješnice najučestaliji su razlog posjeta liječniku i vodeći su socioekonomski problem. Stoga je značajno što učinkovitije liječenje bolnih sindroma kralješnice napose u kroničnih stanja. Cilj je ovog istraživanja bio ustvrditi učinkovitost fizikalne terapije tijekom 10, odnosno 20 tretmana u bolesnika s kroničnim cervikobrahijalnim i lumbosakralnim sindromom.

Ispitanici i metode U istraživanje je sveukupno bilo uključeno 184 bolesnika (104 žene i 80 muškaraca; dob 53,23±9.56) koji su nasumično odabrani u Odjelu za fizikalnu terapiju Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb. Ispitanici su po slučaju dodijeljeni u terapijsku grupu sa 10 ili 20 tretmana. U svih je bolesnika načinjeno početno i završno mjerenje i to: mjerenje boli i indeksi sagitalne gibljivosti. Za statističku obradu podataka korištena je ANOVA ponovljenih mjerenja.

Rezultati Obje skupine su pokazale značajno poboljšanje pri završetku terapije, a analizom interakcije između proteklog vremena i terapijske grupe pokazalo se kako je u skupini sa 20 tretmana došlo je do većeg smanjenja boli iako je veličina efekta razlike mala. Dvojbeno je da li to rezultat terapije ili pak spontanoga poboljšanja. U rezultatima indeksa sagitalne gibljivosti nema razlike među skupinama.

Zaključak U ovom istraživanju bolesnika sa bolnim sindromom kralješnice nije nađena značajna razlika među skupinama što navodi na zaključak da je u kroničnih vertebralnih bolesnika nužno kontinuirano i svakodnevno provođenje naučenih terapijskih vježbi, odnosno da je nužna dobra edukacija bolesnika, a da više uzastopnih tretmana neće postići značajnije poboljšanje.

Ključne riječi fizikalna terapija, kronični vertebralni sindromi, trajanje liječenja

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

UVEITIS U JUVENILNOM IDIOPATSKOM ARTRITISU

UVEITIS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Danica Grgurić¹, Slavica Ohnjec¹, Vlasta Bastaić¹, Jasna Belošević¹, Franciska Cvetko¹, Zdenka Stipanović¹, Serafina Barišić¹

¹ Zavod za imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Uvod Uveitis je najčešća izvanzglobna manifestacija juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA). Ako se na vrijeme ne prepozna i ne započne liječenje dovodi do trajnog smanjenja vidne funkcije.

Ispitanici i metode Analiza podataka iz sestrinske i liječničke dokumentacije djece oboljelih od uveitisa u sklopu JIA-e liječenih u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju KBC Zagreb od 2011 - 2015 godine.

Rezultati Dijagnoza uveitisa u sklopu JIA postavljena je u 31 djeteta u dobi od 1 do 17 godina. U 27 djece uveitis se javio nakon postavljanja dijagnoze JIA, dok je u 4 djece uveitis dijagnosticiran prije JIA. U liječnju su primjenjivani kortikosteroidi (lokalno), metotreksat i biološka terapija. Inicijalno liječenje u svih bolesnika bila je lokalna korikosteroidna terapija (Maxidex kapi i mast) uz midrijatike (Mydriacyl 1%). Na takvo liječenje u 4 bolesnika je postignuta potpuna kontrola inflamacije, U 8 djece kontrola uveitisa postignuta je na primjenu metotreksata jedanput tjedno (oralno, potkožno ili intramuskularno). U 19 bolesnika u kojih nije postignuta adekvatna kontrola uveitisa uz navedene terapijske mjere uvedena je i biološka terapija. Među biološkim lijekovima najbolji rezultati liječenja uveitisa postignuti su primjenom TNF inhibitora adalimumaba, koji se primjenjuje svaka dva tjedna potkožno. Prema dostupnim podacima nuspojave na biološku terapiju pojavile su se u 1 bolesnika (milijarna TBC).

Zaključak Rano dijagnosticiranje bolesti i nove terapijske mogućnosti bitno su smanjili nepovoljni ishod bolesti. Dobra edukacija roditelja i česti oftalmološki pregledi (dinamiku kontrola određuje nadležni oftalmolog) nužni su za pravodobnu detekciju bolesti, primjenu adekvatne terapije i prevenciju oštećenja vidne funkcije u oboljele djece.

Ključne riječi JIA, djeca, uveitis

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

SPECIFIČNOSTI NJEGE DJECE OBOLJELIH OD VASKULITISA LIJEČENIH U REFERENTNOM CENTRU ZA PEDIJATRIJSKU REUMATOLOGIJU RH U ZADNJIH 15 GODINA

SPECIFICITIES OF NURSING CARE OF CHILDHOOD VASCULITIDES TREATED AT CROATIAS PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY REFERRAL CENTRE FOR THE LAST 15 YEARS

Slavica Ohnjec¹, Serafina Barišić¹, Danica Grgurić¹, Vlasta Bastaić¹, Zdenka Stipanović¹, Jasna Belošević¹, Franciska Cvetko¹.

¹ Zavod za imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Uvod Vaskulitisi su rijetke reumatske bolesti, uglavnom nepoznate etiologije, kojima je osnovno obilježje nekrotizirajuća upala stijenke krvnih žila koja može uzrokovati oštećenje organa.

Ispitanici i metode Analiza podataka iz sestrinske i liječničke dokumentacije djece oboljele od vaskulitisa liječenih u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb od 2001.-2015. godine.

Rezultati Dijagnoza vaskulitisa je postavljena u 252 djece (133 djevojčice i 119 dječaka), u dobi od 2 do 17 godina. Najčešći vaskulitis bio je Henoch-Schonleinova purpura (HSP) (213/252, 84%), 148 djevojčica i 65 dječaka. Svi bolesnici imali su purpurični osip, a nekrotične promjene koje su zahtjevale intenzivnu njegu kože bile su prisutne u 11 bolesnika (5%). Gastrointestinalni sustav bio je zahvaćen u 68 bolesnika (32%), a 5 bolesnika (2,3%) prezentiralo se teškim gastrointestinalnim krvarenjem. Osmero bolesnika (3,2%) imalo je nodoni proliar-teritis (PAN), od toga dvije bolesnice s hemoragičnim ulceracijama kože ekstremiteta zahtijevale su intenzivnu njegu kože. ANCA pozitivan vaskulitis (AAV) je dijagnosticiran u 3 bolesnika (1,2%). Dvije bolesnice s AAV i jedna s PAN zahtijevale su plazmaferezu i nadomjesnu funkciju bubrega hemodijalizom u jedinici intenzivnog liječenja.

Zaključak Razvojem terapijskih opcija poboljšava se ishod liječenja i prognoza djece oboljele od vaskulitisa. Obzirom na kompleksnost patologije važan je multidisciplinarni pristup u radu. Sestra mora primjeniti holistički pristup u svim aspektima sestrinske skrbi, sukladno specifičnostima dijagnoze, te znati kako adekvatno i kvalitetno primjeniti sve mjere zdravstvene skrbi, vezane uz prevenciju, tretiranje i saniranje eventualno nastalih komplikacija.

Ključne riječi vaskulitis, djeca

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ULOGA MEDICINSKE SESTRE U ORGANIZACIJI I RADU AMBULANTE ZA RANI ARTRITIS/KOLAGENOZE

THE ROLE OF NURSE IN ORGANISATION OF EARLY ARTHRITIS/COLLAGENOSIS OUTPATIENT CLINIC

Marica Petričević¹

¹ KBC Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Kišpa tićeva 12, 10000 Zagreb

Poliklinka Zavoda se sastoji od dnevne bolnice, ambulanti i kabineta (2 redovne i konzilijarna ambulanta, ultrazvučna i ambulanta za rani artritis, kabinet za kapilaroskopiju). Cilj ambulante za rani artritis je skratiti vrijeme čekanja bolesnika sa artritisom na pregled. Naknadno je prepoznata potreba za raniji pregled bolesnika sa sumnjom na kolegenoze. Rana dijagnoza i liječenje znači prevenciju invaliditeta. LOM moraju biti educirani o pravovremenom upućivanju bolesnika u reumatološku ambulantu. S navedenim ciljem je do sada održano oko 30 tečajeva za LOM od strane naših specijalista. Uloga medicinske sestre u ambulanti za rani artritis je višestruka. Med. sestra uz liječnika radi trijažu bolesnika za prvi pregled: naručivanje, uvid u osnovne nalaze i procjena žurnosti. Med. sestra je zadužena i za naručivanje i distribuciju bioloških i ostalih lijekova (broj bolesnika na biološkoj terapiji je oko 360, 2/3 na subkutanoj terapiji). Med. sestra je zadužena za probir prije davanja lijeka što uključuje pitanja o infekciji, procjena da li je potrebna konzultacija s liječnikom, praćenje termina liječničkih kontrola, administraciju oko narudžbi lijekova i medicinskih materijala. Sestra je zadužena za edukaciju bolesnika i obitelji o apliciranju lijeka, mogućim nuspojavama, skladištenju i transportu lijeka, zbrinjavanju medicinskog otpada, te samopraćenju i kontroli bolesnika. Neizostavan dio sestrinskog posla je rad na poboljšanju komunikacije bolesnik – med. sestra kako bi se potakla suradljivost i zadovoljstvo bolesnika i njihovo aktivno uključivanje u proces liječenja. Sestra treba imati opću medicinsku i reumatološku edukaciju, iskustvo u radu sa reumatološkim bolesnicima, te biti otvorena i spremna na daljnje usavršavanje sa ciljem pružanja bolje skrbi bolesnicima.

Ključne riječi rani artritis, ambulanta, rane kolagenoze, medicinska sestra

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ULOGA MEDICINSKE SESTRE U REUMATOLOŠKOJ DNEVNOJ BOLNICI

THE ROLE OF NURSE IN EVERYDAY PRACTICE IN RHEUMATOLOGICAL DAILY HOSPITAL

Danijela Blažević¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju je dio klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Zavod se sastoji od stacionara i poliklinike. Polikliniku čine ambulante i dnevna bolnica. Dnevna bolnica je osnovana 1991 g. i ima deset kreveta (+2 stolice). U dnevnoj bolnici rade dvije sestre od ukupno 4 u poliklinici te 1 liječnik (obično na specijalizaciji) koji je stalno prisutan. Brojne su uloge i zadatci u svakodnevnom radu medicinske sestre u dnevnoj bolnici, od priprema i davanja terapije do organizacije dijagnostičke obrade. Svakodnevno u dnevnoj bolnici imamo 12 do 16 bolesnika na parenteralnoj terapiji, a ovisno o dijagnozi primjenjuju se: biološki lijekovi, citostatici (Endoxan), i.v. željezo, transfuzijski pripravci (albumini, IVIG, transfuzije KE i Trc). Prije svake aplikacije liječnik pregledava bolesnika: uzima se anamneza, registriraju se eventualne nuspojave i infekcije u odnosu na prethodnu terapiju. Tijekom aplikacije lijeka bolesnik mora biti pod stalnim nadzorom med. sestre zbog mogućih alergijskih reakcija. Svaki biološki lijek mora biti odobren od liječničkog povjerenstva i naručuje se na ime pacijenta, a svu komunikaciju s apotekom i narudžbu lijeka obavlja medicinska sestra. I.v. i s.c. Imunoglobulini naručuju se u mjesečnim intervalima. U dnevnoj bolnici je svakodnevno 4 do 5 bolesnika na IVIG-u (Kiovig, Octagam, Intratect). Sestra educira bolesnike koji prelaze sa intravenozne na supkutane terapiju (biološku, IVIG). Medicinska sestra stalnom edukacijom prati najnovije spoznaje kako u liječenju reumatoloških bolesnika tako i u zbrinjavanju njihovih potreba.

Ključne riječi reumatologija, dnevna bolnica, biološka terapija, imunoglobulini

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ULOGA MEDICINSKE SESTRE U ZBRINJAVANJU OBOLJELIH OD HEMOFILIJ

THE ROLE OF NURSE IN HEMOPHILIA PATIENT HEALTH CARE

Sofija Pajur¹, Ivana Šelem²

¹ KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; ² KBC Zagreb Kišpatićeva 12 10000 Zagreb

Hemofilija je nasljedni poremećaj u sustavu zgrušavanja krvi. Prepoznaje se kao nedostatak ili smanjena razina aktivnosti faktora zgrušavanja krvi. Kod hemofiliju A nedostaje faktor VIII, dok kod hemofilije B nedostaje faktor IX. Obije vrste bolesti pojavljuju se u tri oblika: blagi, umjereni i teški. Klinička slika i vrijeme postavljanje dijagnoze uvelike ovise u težini bolesti. Liječenje se provodi nadomjesnom terapijom nedostatnog faktora. Kao profilaksa koja se primjenjuje dva ili tri puta tjedno ili prije većih fizičkih napora ili kao terapija primjene faktora kod liječenja već postojećeg krvarenja. Brojne su komplikacije hemofilije. Veliki problem oboljelima stvaraju česta krvarenja u opterećene zglobove. Kao posljedicu čestih krvarenja pacijenti imaju kontrakture zglobova i atrofiju mišića. Značajna je uloga medicinske sestre koja je dužna krvarenje prepoznati te reagirati unutar 2 h kako bi se spriječilo nastanak trajnih oštećenja. Sestra educira bolesnika kako provoditi kućnu terapiju, te zbrinjava bolesnika kod krvarenja i kod prevencije nastanka krvarenja. Kod akutnih krvarenja potrebna je primjena i analgetske terapije, način primjene lijekova kod oboljelih od hemofilije također mogu biti izvor krvarenja, stoga je potrebna edukacija i medicinskih sestra koje dolaze u priliku primjenjivati terapiju.

Ključne riječi: Hemofilija, sestrična njega

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

PRIMJENA MIOFASCIAL RELEASE TEHNIKE NAKON OPERACIJE HALLUX VALGUSA

THE USE OF MYOFASCIAL RELEASE TECHNIQUES AFTER SURGICAL TREATMENT HALLUX VALGUS

Renata Magdalenčić¹, Dubravka Bobek¹, Jelica Romić¹.

¹ Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom KB Dubrava Avenija Gojka Šuška 6 10 000 Zagreb

Miofascial release tehnika (MFR) je manualna metoda koja sve više nalazi primjenu u liječenju bolnih stanja različite etiologije. Tehnikom se tretira fascija koja kao vezivno tkivo uslijed gubitka elastičnosti reagira smanjenjem funkcije što ima za posljedicu bol i smanjenje funkcije. Cilj prikazivanja ovog slučaja je ukazivanje na MFR tehniku kao alternativnu metodu koja može skratiti trajanje postoperativne rehabilitacije hallux valgus deforma-

cije, učiniti ju uspješnijom i ugodnijom te moguće djelovati kao sekundarna prevencija od recidiva navedenog deformiteta stopala.

Prikazujemo bolesnicu u dobi od 49 godina nakon operativne korekcije prve metatarzalne kosti te fiksacije vijcima. MFR tehnika je primijenjena nakon mjesec dana nošenja protektivne cipele. Bolesnica je tretirana kroz 9 dolazaka po 30- 45 minuta. Prije i nakon primijenjene terapije procijenjen je intenzitet boli (vizualna analogna skala), opseg ekstremiteta mjereno je centimetarskom vrpcom oko maleola, MTP etaže te 5 cm proksimalno od trećeg MTP zgloba. Hod je procijenjen stajanjem na jednoj nozi kroz sekundu i tandem hodom prije i nakon primjene MFR tehnike.

Tehnikom MFR postignuta je analgezija, regresija edema te povećane stabilnosti u hodu operiranog stopala. Potrebno je uključivanje većeg broja ispitanika te dodatno praćenje nakon rane rehabilitacije kako bi se potvrdili dobiveni rezultati te moguće utvrdila preventivna uloga MFR u prevenciji recidiva deformacije.

MFR tehnika je metoda kojom se nakon operativnog liječenja hallux valgusa može postići analgetski učinak, smanjenje edema time skraćivanje trajanja i poboljšanje učinkovitosti ukupne postoperativne rehabilitacije.

Ključne riječi: miofascial release tehnika, hallux valgus, fascija

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

REHABILITACIJA HONDROMALACIJE PATELE U ADOLESCENTA S JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM

CHONDROMALACIA PATELLAE REHABILITATION OF ADOLESCENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Boris Valjan¹.

¹ *Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb*

Uvod Paleta tegoba u patelofemoralnom zglobovima pojavljuje se zbog prevelikog ili premalog opterećenja ili zbog anatomskih anomalija. Jedan od najčešćih uzroka sindroma prednje koljenske boli je hondromalacija patele. To je stanje koje se očituje omekšanjem hrskavice patele. Vrlo često se javlja u djece i adolescenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom, zbog čega je važno prikazati mogućnosti rehabilitacije navedenih bolesnika.

Ispitanici i metode Napravljeno je 13 tretmana fizikalne terapije u trajanju od 60 minuta. Korištene metode i tehnike su medicinska masaža, mobilizacija sa pokretom, proprioceptivna neurološka facilitacija, kinesiotaping. Rezultati su praćeni Y balans testom i MMT kvadricepsa.

Rezultati Završnim testiranjem Y balans testom zabilježeno je poboljšanje od 33 centimetra na desnoj i 35 centimetra na lijevoj nozi. MMT kvadricepsa u završnom testiranju obostrano ocijenjen ocjenom 5 dok u uvodnom testiranju ocjenom 3.

Zaključak Rehabilitacijski tijek je išao u pozitivnom smjeru i uspostavio normalno funkcioniranje mišićno-koštanog sustava prema aktivnostima svakodnevnog života. Time ukazujemo na nezamjenjiv položaj kinezioterapije kod bolesnika sa juvenilnim idiopatskim artritisom i pridruženim stanjem hondromalacije patele.

Ključne riječi Hondromalacija patele, reumatoidni artritis, rehabilitacija.

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

TRANZICIJSKA REUMATOLOŠKA AMBULANTA-MEDICINSKA SESTRA KAO DIO TIMA

TRANSITIONAL RHEUMATOLOGIC OUTPATIENT CARE-NURSE AS PART OF A TEAM

Darija Sudić¹, Maja Mokrović², Katarina Križan Novoselec¹.

¹ *Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb;* ² *Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb*

Uvod Tranzicija je proces u kojem kronično bolesni adolescent prelazi iz pedijatrijske u adultnu zdravstvenu skrb. Određeni broj pedijatrijskih reumatoloških bolesnika ulazi u odraslu dob s aktivnom bolešću ili nekim stupnjem funkcionalnih ograničenja i psihosocijalnih poteškoća, zbog čega je iznimno važno provesti kvalitetnu tranziciju kojom će se kronični bolesnici pripremiti za samostalnu brigu o svom zdravlju i životu. U tranziciji sudjeluje multidisciplinarni tim čiji je koordinator medicinska sestra. U odgovornosti koordinатора spada organizacija sastanaka tima, edukacija bolesnika i obitelji te procjena usvojenih vještina koje su potrebne za konačni prelazak adultnom reumatologu. U ovom radu ćemo prikazati organizaciju i iskustvo naše reumatološke tranzicije.

ske ambulante, zadaće medicinske sestre kao koordinatora tima, probleme s kojima se suočavamo te pozitivne i negativne strane ovakvog modela tranzicije.

Ispitanici i metode Praćeno je 45 bolesnika s raznim reumatološkim dijagnozama. Provedena je retrospektivna analiza podataka prikupljenih iz medicinske dokumentacije koji uključuju dijagnozu, nalaze učinjene obrade, terapiju te procjenu aktivnosti bolesti u trenutku tranzicije i nakon prelaska u skrb adultnog reumatologa.

Rezultati Organizirani proces tranzicije doprinosi boljoj suradljivosti prilikom liječenja, nastavku uzimanja terapije te nastavku redovitih pregleda, bez obzira na trenutno stanje bolesti.

Zaključak Svrha tranzicijske ambulante je da pacijent preuzme brigu o svojoj bolesti od roditelja/skrbnika i postane samostalan. Kvalitetnom tranzicijom se postiže bolja kontrola bolesti, smanjenje dugotrajnih posljedica i radne nesposobnosti. Tranzicija završava fizičkim prelaskom u adultnu ambulantu. Prelazak mora biti postupan i dobro organiziran, popraćen psihološkom podrškom.

Ključne riječi tranzicija, reumatološka ambulanta, medicinska sestra

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ULOGA FIZIKALNE TERAPIJE U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S KRONIČNIM LUMBOSAKRALNIM SINDROMOM

ROLE OF PHYSICAL THERAPY IN ELDERLY WITH CHRONIC LOW BACK PAIN SYNDROME

Melita Mučnjak¹, Tea Jakara¹, Monika Talan¹, Nevenka Škrilin¹, Dubravka Bobek¹

¹ Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10040 Zagreb

Uvod Produljenjem životnog vijeka sve više osoba ima tegobe zbog degenerativnih promjena na mišićno-koštanim strukturama te križobolja postaje jedan od dominantnih problema. Cilj provedenog istraživanja je prikaz utjecaja fizikalne terapije na smanjenje boli i poboljšanje pokretljivosti osoba starije životne dobi s mehaničkom križoboljom.

Ispitanici i metode U studiju je uključeno 60 ispitanika od kojih su 42 žene (70%) i 18 muškaraca (30%) s kroničnim lumbosakralnim sindromom, u dobi od 65 godina naviše. Prije i nakon provedene fizikalne terapije uspoređena je pokretljivost lumbalnog dijela kralježnice, intenzitet boli i kvaliteta svakodnevnog života. Intenzitet boli izmjereno je pomoću vizualno-analogne skale boli. Pokretljivost lumbalne kralježnice izmjerena je Thomayerovom mjerom. Subjektivno zdravstveno stanje pacijenta ispitano je kratkim SF36 upitnikom. Svi ispitanici tretirani su istim pasivnim procedurama (TENS, magnet) i programom terapijskih vježbi u trajanju od 30 minuta. Ispitanici su proveli 2 ciklusa terapija po 10 dolazaka.

Rezultati Istraživanje je pokazalo smanjenje boli za 18,7% te povećanu pokretljivost za 27,1%, što ide u prilog rezultatima upitnika za samoprocjenu zdravstvenog stanja koji pokazuje da su ispitanici nakon obavljene fizikalne terapije zadovoljniji. VAS-om je primijećeno odstupanje između muških i ženskih ispitanika (2,5% u korist žena), dok je Thomayerovim mjerenjem kod žena zamijećena veća mobilnost za 8,2% u odnosu na muške ispitanike. Ispitanici iznad 70 godina postigli su veću mobilnost za 3,0% i manju bolnost za 4,5% u odnosu na ispitanike od 65-70 godina.

Zaključak Rezultati provedene studije ukazuju na učinkovitost fizikalne terapije u smanjenju boli, povećanju pokretljivosti i povećanju kvalitete života osoba starije životne dobi s mehaničkom križoboljom.

Ključne riječi kronični lumbosakralni sindrom, fizikalna terapija, SF-36, VAS, Thomayerova mjera

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ZAŠTO UPALNE REUMATOLOŠKE BOLESTI BOLE?

WHY ARE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES PAINFUL?

Tatjana Kehler¹.

¹ *Thalassotherapia–Opatija, M. Tita 166, Opatija*

Bol je najčešći razlog dolaska u ambulatoriju liječnika obiteljske medicine, fizijatra i reumatologa. Ona je subjektivni doživljaj i različito se percipira ovisno o podrijetlu i pripadajućoj etničkoj skupini, obrazovanju. Za procijenu jačine bola koristimo analognu vizualnu skalu (VAS). Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje boli, „bol je neugodan osjetni i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva“.

Osobe koje trpe jaku, kroničnu bol, često uz tjelesne, imaju određene psihičke poteškoće. Kronična bol može dovesti do promijene u ponašanju, do poremećenih odnosa na radnom mjestu i u obitelji, gubitka motivacije te u konačnici do gubitka volje za životom.

Bol je vodeći simptom u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima. Navedeni pacijenti u pravilu imaju trend minimalizacije bola. Često, unatoč vidljivoj oteklini zglobova, signaliziraju malu ili nikakvu bol. Osnovni patološki proces je upala. Na mjestu upale nalazi se tvar kao npr. makrofagi, T i B stanice, sinovijalni fibroblasti. Oni dovode do degradacije matriksa te nespecifičnog odgovora na kronični upalni milie dovodeći do podržavanja upalnog procesa. U reumatoidnom artritisu (RA) kao prototipu upalne reumatske bolesti dolazi do hiperplazije sinovije. Kada hiperplaziranu sinoviju prožmu novonastale krvne žile, nastane panus. Panus se ponaša poput malignog tkiva koje razara prvo hrskavicu, a potom i kost.

Destrukcija zglobnih struktura započinje veću samom početku bolesti. Razaranje kosti ovisi o aktivnosti osteoklasta, a pod utjecajem je sinovijalnih fibroblasta i T stanica. U momentu kada dođe do značajnih promjena na zglobnim strukturama i gubitka normalnih anatomskih odnosa s posljedičnim poremećajem funkcije javlja se bol koja mehaničkog tipa.

Ključne riječi upala, bol, citokini

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI - IMA LI MJESTA OPIOFOBII?

THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PAIN – IS OPIOPHOBIA JUSTIFIED?

Dubravka Bobek¹.

¹ *Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom Klinička bolnica Dubrava, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb*

Opioidi su lijek izbora u liječenju kronične nekontrolirane boli visokog intenziteta. Polazeći od načela da intenzitet boli određuje vrstu analgetika opioidi su indicirani i u bolesnika s boli umjerenog do jakog intenziteta (4 ili više na VAS skali) koja ne prolazi na slabije analgetike ili postoje kontraindikacije za primjenu NSAR.

Međutim, iako su poznati stoljećima njihova primjena u liječenju boli kod reumatoloških bolesnika još uvijek ne zauzima primjereno mjesto. Jedan od razloga je da opioidi nemaju protuupalni učinak, dok je sljedeći razlog opiofobija. Opiofobija ili strah od opioida ponajprije proizlazi iz straha od ovisnosti. Rezultati međunarodnih studija pokazali su da opijati primjenjivani u terapiji kronične boli ne izazivaju psihičku ovisnost, dok se kod dulje primjene opioida može javiti fizička ovisnost koja predstavlja stanje kod kojeg nagli prekid terapije dovodi do tzv. sindroma ustezanja.

Predrasude, tj. neopravdan strah od opijata i odgađanje njihove primjene jedan je od uzroka nezadovoljavajućih rezultata u liječenju kronične boli stoga je preporuka Svjetske zdravstvene organizacije uključivanja opioida u liječenje kronične nekontrolirane boli ukoliko prva faza analgetskog režima (paracetamol, neselektivni ili selektivni NSAR) ne polučiti očekivane rezultate.

Vremenski ograničeno farmakološko liječenje opioidima nakon pažljivo provedene faze titracije potrebne doze opioida te redovito praćenje simptoma i znakova nuspojava osigurat će optimalnu analgeziju uz minimaliziranje nuspojava. Pri tome je neophodan individualan i multidisciplinarni pristup svakom bolesniku u skladu s dogovorenim smjernicama o liječenju boli.

Ključne riječi opioidi, opiofobija, NSAR

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KRONIČNA MIŠIĆNO-KOŠTANA BOL – SIMPTOM ILI BOLEST ?

CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN – SYMPTOM OR DISEASE?

Zoja Gnjiđić¹.

¹ Hrvatska liga protiv reumatizma i Poliklinika „Štambuk“, 10000 Zagreb, Hrvatska

Mišićnokoštana bol čest je klinički simptom mišićnokoštanih bolesti. Javlja se kod 20% europske populacije, od čega je u 50% osoba njezin tijek duži od tri mjeseca pa takovo stanje nazivamo kroničnim. Ona predstavlja globalni javno-zdravstveni i ekonomski problem. Najčešći uzrok je kronična nemaligna bol usko povezana s gubitkom funkcionalne sposobnosti i smanjenjem kvalitete života.

Mišićno-koštana bol kao simptom mišićno-koštane bolesti je složen problem i neugodno iskustvo vezano za akutno ili kronično oštećenje tkiva. U početku dominira bol vezana uz akutno oštećenje tkiva, a nakon očekivanog perioda cijeljenja, bol perzistira i predstavlja više percepciju i osjetno i emocionalno iskustvo. Stoga je njezino prepoznavanje i evaluacija od izuzetne važnosti radi definiranja liječenja i praćenja takvog bolesnika.

Cilj liječenja akutne boli je fokusiran na vrstu, trajanje, intenzitet bola, broj bolnih mjesta, dob ali i psihičko stanje bolesnika. Kod kronične boli je problem puno kompleksniji jer se cilj liječenja fokusira i na nove spoznaje o povezanosti tijela i psihe te primjenu terapijskih koncepata biopsihosocijalnog modela.

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za bol (IASP), bol je subjektivno iskustvo, a sam doživljaj boli ovisan je o nizu čimbenika koje možemo podijeliti u fiziološke (biološke) i psihološke. To ukazuje na značaj međuovisnosti tjelesnih, socijalnih i duhovnih aspekata boli. Tako kronična mišićno-koštana bol u određenim okolnostima ne predstavlja samo simptom bolesti, već postaje i bolest sama za sebe.

Ključne riječi bol, mišićno-koštana; bol, kronična

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

BOL KOD SISTEMSKE SKLEROZE

PAIN IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Jadranka Brozd¹.

¹ Hrvatska udruga oboljelih od sklerodermije i Privatna praksa fizikalne terapije Jadranka Brozd, Frana Folnegovića 1c/3, Zagreb.

Bol je reakcija organizma na utjecaj koji je izazvao štetu i tijelo upozorava da je potrebno nešto poduzeti. Bol može po intenzitetu biti mala i zanemariva, do izrazito jake sa kojom nije moguće funkcionirati. Može biti lokalna ili može onesposobiti za sve osim za trpljene. Može biti emocionalna u paleti od neprepoznate boli koju prati strah do ekstremno jake emocionalne boli koja vodi u psihofizičko oboljenje. Može biti povremena ili redovita i potpuno može onesposobiti. Nažalost bol se ne vidi i o njoj treba govoriti. Kod jake boli će vrištati će tijelo uz puno pokazatelja, napetosti, smanjenja funkcije, blokade pokreta, nemogućnosti osnovnih životnih obaveza.

Oboljeli od sklerodermije svakodnevno podnose bol koja se manifestira na nekom organu: koži, kod CRESTA na jednjaku, kod Raynaudovog sy. na okrajinama. Suočavanje s dijagnozom neizlječive, progresivne, smrtonosne bolesti - izaziva jaku emocionalnu bol sa kojom je teško upravljati. Uz takvu bol koja zarobljava postoji i velika bol okoline koja se također ne zna nositi s dijagnozom.. U emocionalnom smislu prevladava strah i nemoć, potpuna izgubljenost.

Bol različitog intenziteta se manifestira na koži kao posljedica kolagenoze koja stvara kontrakture. Na probavnom sustavu uz krvarenja, nadutost, poremećaj probave. Bol kod gubitka respiratorne funkcije plaši, umara i posljedično opterećuje srčanu funkciju. Bol kod perifernih ulceracija je konstantna, vrlo jaka i psihički devastira. Bol kod odnosa i impotencija rezultiraju emocionalnom boli.

Zaključak je da oboljeli od sistemske skleroze pate od fizičke i emocionalne boli. Manifestacije fizičke boli nastoje se liječiti raznim medikamentima. Psihičku bol nažalost nedovoljno pratimo i nedovoljno se njome itko bavi.

Ključne riječi bol, sistemska skleroza, emocionalna bol

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

BOL U REUMATSKIM BOLESTIMA

PAIN IN RHEUMATIC DISEASES

Marin Petrić, Ivana Erceg, Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna

Udruga oboljelih od kolagenoze, Split

Upalne reumatske bolesti su raznolika grupa oboljenja kojima je bol vodeći simptom. Najčešće potječe iz koštano mišićnog sustava, ali kod određenih bolesti kao što su sistemska skleroza, bol može biti i posljedica događaja u malim krvnim žilama. Iako se u modernoj reumatologiji koriste razne ljestvice kako bi se procijenila razina boli, objektivna razina boli je nemjerljiva. Nemoguće je usporediti pati li više bolesnik koji ima akutni napadaj uričnog artritisa ili bolesnica s kroničnim ulceracijama na prstima ruku. Osim toga bol kod reumatske polimialgije je posljedica sistemske upale i ne postoji tzv. fizički uzrok boli kao kod otečenih zglobova u sklopu reumatoidnog artritisa. U 90-im godinama prošlog stoljeća osteoporotski prijelomi, u sklopu osnovne bolesti i kao komplikacija liječenja glukokortikoidima, su bili među najučestalijim uzrocima novonastale boli. Važno je napomenuti da je bol multifaktorijskog podrijetla sa centralnom i perifernom komponentom. Pojava depresije i ograničenja u svakodnevnom funkciniranju, dovodi do razvoja psihičke traume koja modificira doživljaj boli koja ovisi i o strukturi ličnosti. Liječenje boli je i danas izazov u svakodnevnoj praksi. Najčešće su u upotrebi nesteroidni anti-reumatici, a u novije vrijeme „pametni lijekovi“ su doprinijeli ciljanom liječenju simptoma, uključujući i bol, naročito kod reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i spondiloartropatija. I danas se u svakodnevnoj praksi zanemaruje važnost kontinuiranog vježbanja, fizikalno liječenje i kognitivno-bihevioralna potporna terapija se provode tek periodički, što bi uz prethodno navedeno temeljno liječenje poboljšalo kontrolu nad bolnim simptomima kao i poboljšalo ukupnu kvalitetu života.

Ključne riječi bol, reumatizam

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju sukob interesa.

VOLJA KAO MENTALNI SKLOP U BORBI PROTIV BOLI KOD RA

THE WILL AS A MINDSET IN THE FIGHT AGAINST THE PAIN OF RA

Nenad Horvat¹

¹ *Remisija - udruga oboljelih od upalnih reumatskih bolesti koji se liječe biološkom terapijom, 10000 Zagreb, Vinogradi 91*

Volja je sposobnost čovjeka da svjesno upravlja svojim ponašanjem u postizanju postavljenog cilja. Oboljeli od upalne reumatske bolesti (URB) je kronični bolesnik koji u akutnoj fazi bolesti trpi strahovite bolove, bolove koji nekome tko to nije doživio nisu dokučivi jer bol, njezin intenzitet i trajanje nisu mjerljivi, jedva opisivi. Svaki oboljeli od URB ima osnovnu želju da ga prestane boljeti ili da barem tu bol drži pod kontrolom. Ja bih rekao da upravlja sa boli, a to znači upravljati svojim neprijateljem. Volju treba znati iskoristiti, pronaći neki modus operandi kako bi se bol držala pod kontrolom, upravljalo se njome. Jedno jutro, bez ikakve najave, upozorenja, nisam više mogao oprati zube, obaviti higijenu, obući se. Realnost je bila grozna – RA. Perspektiva katastrofalna, a bolovi nemilosrdni, razarajući, ne daju mogućnost bilo kakvog i najmanjeg pokreta, nema spavanja od bolova. Pomogla mi je knjiga Autogeni trening (Hannes Lindeman, 1988.), dio gdje govori o čarobnoj rečenici. Kvaka je u tome da se u fazi nesnosne boli smogne snage za opuštanjem koje će dovesti do stanja duha u kojem nećemo više osjećati bol. Prvi pokušaj i narednih nekoliko dana bez uspjeha. Ali odjednom sam uspio zaspati, ležeći!

Drugi dan sam ponovio istu stvar, legao na kauč, bolnu ruku položio na tijelo, s drugom ju pridržavao i prekrpio, i ponavljao čarobnu rečenicu – moja ruka je mirna, topla, nije ukočena i ne boli me. Zaspao sam. I svaki naredni dan sam zaspao. To mi je omogućilo normalno učiti, polagati ispite. Pronašao sam kako se svjesno ponašati kako bi postigao cilj – pobijediti bol.

Volja kao mentalni sklop pokazala se kao izuzetno sredstvo u borbi protiv boli. To samo potvrđuje potrebu multidisciplinarnog pristupa oboljelom gdje spada i psihološki tretman.

Ključne riječi volja, mentalni sklop, bol

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ZDRAVSTVENE DOBROBITI TAI CHI CHUANA, QIGONGA – ISTRAŽIVANJA

HEALTH BENEFITS OF TAI CHI CHUAN, QIGONG – RESEARCHES

Antun Andreić¹.

¹ *Udruga Remisija udruga oboljelih od upalno reumatskih bolesti koji se liječe pomoću biološke terapije*

Tai Chi Chuan, Qigong predstavlja zajedničko ime za nekoliko stotina vježbi za tijelo i duh a porijeklom su iz Kine. To je tjelovježba u kojoj se isprepliću um, pokret i disanje.

Dokazano je da je to jedna od najefikasnijih vježbi na svijetu za uspostavljanje ravnoteže, koordinacije pokreta, gipkosti, koncentracije i samokontrole. Preporučuju ju mnogi liječnici diljem svijeta jer pomaže u borbi protiv boli i krutosti, oslobađa od stresa i depresije. Mnoge znanstvene studije dokazale su poboljšanje na fizičkoj i mentalnoj razini. Dolazi do boljeg držanja tijela, a samim tim postepeno dolazi do simetrije tijela koja se smatra osnovom zdravog tijela.

U svojoj analizi o utjecaju Qigong i Tai Chi Chuana na zdravlje, autori su dobrobiti podijelili u devet kategorija: • Gustoća kosti • Srce i pluća • Fizička funkcija • Padovi i ravnoteža • Imunološki sustav • Kvaliteta života • Osobna učinkovitost • Mišljenje pacijenta • Psihološki čimbenici

Značajan potencijal za postizanje zdravstvenih dobrobiti, minimalni troškovi, očita sigurnost implementacije među populacijom ukazuju na potrebu veće primjene i širenja Tai Chi Chuana i Qigonga.

Ključne riječi Tai Chi, Qigong, tjelovježba, zdravstvena dobrobit.

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KOMUNIKACIJA BOLESNIK-REUMATOLOG: TEMELJ USPJEŠNOG LIJEČENJA

PATIENT-RHEUMATOLOGIST COMMUNICATION: KEY TO SUCCESSFUL TREATMENT

Frane Grubišić¹, Ana Gudelj Gračanin²

¹ *Hrvatska liga protiv reumatizma i Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb;* ² *Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb, Hrvatska*

Suvremeni trendovi liječenja u reumatologiji temeljeni su na principu liječenja prema cilju i važan je pomak u kliničkom pristupu bolesniku sa kroničnom bolesti u kojem se respektira i mjeri doživljaj bolesnika, utjecaj kronične bolesti na osobu i poštuje načelo individualnog pristupa. Liječenje je svake upalne reumatske bolesti specifično te je važno da se bolesnike i članove uže obitelji upozna o prirodi bolesti, mogućnostima liječenja, prednostima i rizicima, komplikacijama, prepoznavanju nuspojava i redovitosti uzimanja lijekova. Kvalitetan odnos između reumatologa i bolesnika podrazumijeva da se verbaliziraju prioritete liječenja te očekivanja i ishodi liječenja.

U svjetlu zajedničkog donošenja odluka (engl. shared decision making process), vrlo često postoje odstupanje između bolesnika i reumatologa oko globalne procjene njihovog zdravlja. U istraživanju danskih stručnjaka pokazalo se kako je globalna samoprocjena zdravlja bolesnika na VAS skali za 20 mm viša od procjene liječnika. Posljednjih nekoliko godina, bolesnici sve više u prioritete svojega liječenja stavljaju i kvalitetu života. Nadalje, u kontekstu procjene liječenja analizira se odgovor bolesnika na svako pitanje iz određenog upitnika, taj se odgovor promatra kao indikator specifične terapijske intervencije i tada se na kliničkoj razini primjenjuje medicina usmjerena prema bolesniku.

Prema tome, partnerski dijalog između bolesnika i reumatologa, međusobno uvažavanje stavova i preporuka, predstavljaju dobar temelj za uspješno liječenje bolesnika, a time i poboljšanje funkcionalnosti i samostalnosti i njihove kvalitete življenja.

Ključne riječi bolesnik, liječnik, komunikacija; liječenje

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

UČINKOVITOST USMENOG SAVJETA O PRESTANKU PUŠENJA KOD BOLESNIKA OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

ADVICE EFFECTIVENESS ABOUT TO STOP SMOKING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ana Gudelj Gračanin¹, Frane Grubišić², Ivan Marković¹, Iva Milivojević¹, Simeon Grazio², Jadranka Morović-Vergles¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb, Hrvatska;

² Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Referentni centar za spondiloartritis Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Centar obuke Europskog odbora za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Zagreb, Hrvatska

Uvod Liječnik i bolesnik su partneri u procesu liječenja u kojem međusobno razumijevanje i suradnja dovode do boljitka. Pušenje je veliki javnozdravstveni problem koji pred stavlja rizični faktor za pojavu i progresiju reumatoidnog artritisa. CILJ. Ocijeniti partnerski odnos liječnik- bolesnik i suradljivost bolesnika istražujući učinkovitost usmenog savjeta liječnika na prestanak pušenja bolesnika pušača s reumatoidnim artritismom. VRSTA ISTRAŽIVANJA. Opservacijsko, multicentrično

Ispitanici i metode Istraživanje je provedeno u suradnji dva reumatološka odjela. U istraživanje je uključeno devedesetšest bolesnika od reumatoidnog artritisa, 14 muškaraca i 82 žene. O ukupnog broja bolesnika bilo je dvadeset pušača (20.8%) i sedamdesetšest nepušača (79.2%). Pušači su educirani o štetnosti pušenja s naglaskom na činjenicu da pušenje predstavlja rizični čimbenik za pojavu i progresiju reumatoidnog artritisa. Potom im je dat savjet o prestanku pušenja. Rezultati učinkovitosti usmenog savjeta o prestanku pušenja pušača s RA su analizirani nakon 1 i 12 mjeseci te su deskriptivno prikazani.

Rezultati Nakon usmenog savjeta liječnika o prestanku pušenja u periodu od jednog mjeseca, a potom i nakon godinu dana prestala su pušiti dva bolesnika (10%).

Zaključak Usmeni savjet liječnika za prestanak pušenja kod bolesnika, pušača s reumatoidnim artritismom bio je učinkovit kod malog broja bolesnika što potiče pitanje suradljivosti bolesnika. Odnos liječnik- bolesnik je partnerski i može postati još bolji.

Ključne riječi reumatoidni artritis, pušenje, usmeni savjet liječnika, suradljivost.

Key words rheumatoid arthritis, smoking, advice, compliance

Izjava o sukobu interesa Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

LIJEČENJE BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM S FOKUSOM NA ISHODE LIJEČENJA BITNE ZA BOLESNIKE

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH A FOCUS ON OUTCOMES IMPORTANT TO PATIENTS

Simeon Grazio¹.

¹ Hrvatska liga protiv reumatizma i Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb

Ciljevi liječnika u liječenju bolesnika s RA su postići remisiju ili stanje minimalne upale, spriječiti i progresiju destrukcije zglobova, održati radnu sposobnost i kvalitetu života primjenom lijekova s najmanje nuspojava. Uz to, ciljevi su djelovati i na izvanzglobne manifestacije bolesti i komorbiditete. Ne manje bitno je sagledati učinke na psihosocijalne aspekte kao što su kvaliteta života, umor, depresija i radna sposobnost. Bolesnici od liječenja najčešće očekuju održanje kvalitete života, odnosno funkcionalnu sposobnost bez boli i umora, dobar osjećaj i održanu sposobnost za rad kao i društveni život.

Kako bi raskorak u očekivanjima bolesnika i liječnika u liječenju RA bio što manji potrebno je da liječnici obrate više pažnje na ishode liječenja koje opisuju bolesnici (PRO) u kojima se može uočiti što je bolesnicima najvažnije u ishodu liječenja

Konvencionalni sintetički bolest-modificirajući lijekovi (csDMARDs) su učinkoviti u domenama boli i funkcijske sposobnosti, ali manje (uz manje podataka) za dominantno mentalne aspekte bolesti. Na primjer uočeno je da se umor kao simptom javlja i nakon što je postignuta normalizacija upalnih parametara. Liječenje biološkim lijekovima u tom je smislu učinkovitije. Usporedba rezultata kliničkih studija u kojima su se pratili ishodi povezani s boli, kvalitetom života i funkcionalnom sposobnosti pokazali su da je monoterapija tocilizumabom (TCZ) bila povezana s boljim učinkom na bol i na kvalitetu života u odnosu na monoterapiju TNF-i, dok je učinak na

funkcionalnu sposobnost bio podjednak. Osim toga, učinak je bio podjednak kada se TCZ primjenjivao kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX dok je kod primjene TNF-i lijekova za bolji učinak na bol, kvalitetu života i funkcionalnu sposobnost potrebna kombinacija s MTX.

Ključne riječi reumatoidni artritis, liječenje, ishodi, biološki lijekovi, tocilizumab, TNF-alfa inhibitori

Izjava o sukobu interesa Autor je održao predavanja, bio član savjetodavnog odbora i provodio kliničke studije za više farmaceutskih tvrtki koje proizvode antireumatske lijekove.

- A**
 Alam J. 127
 Aljinović J. 109
 Andreić A. 145
 Andrić J. 108
 Anić B. 108, 118, 119, 120, 121, 132
 Arora V. 121
 Augendre-Ferrante B. 122
- B**
 Babić K. 135
 Baeten D. 124
 Bajramović D. 73, 105, 106, 115, 126
 Baraliakos X. 133
 Barbarić K. 128
 Barešić M. 118, 119, 120
 Barišić S. 137, 138
 Bastaić V. 137, 138
 Batinić D. 105
 Beattie S. 113
 Belošević J. 137, 138
 Beselin A. 122
 Birkić D. 126
 Birkić I. 106
 Blanco Alonso R. 123
 Blažević D. 139
 Blažević I. 135
 Bobek D. 139, 141, 142
 Bolić L. 128
 Borić K. 109, 113, 117
 Borovečki F. 106, 116
 Bosak Butković M. 128
 Bosnić D. 118
 Božić I. 27, 113, 117
 Brown J. P. 127
 Brozd J. 143
- C**
 Casillas M. 122, 123
 Cerovec M. 121
 Combe B. 122
 Cvetko F. 137, 138
- Č**
 Čekada N. 115
 Čubelić D. 119
 Čulo M.-I. 18, 108
- D**
 de Bono S. 121
 Dekleva Štampalija V. 126
 de la Torre I. 123
- Dempster D. W. 127
 Doko I. 39, 109, 128
 Dominović M. 110
 Dougados M. 123
 Dragun M. 113, 117
 Draženović J. 130, 136, 137
- Đ**
 Đapić T. 115
 Đurđević D. 134
- E**
 Emery P. 123
 Emoto K. 121
 Erceg I. 109, 144
 Erceg M. 121
- F**
 Fazlić Džankić A. 125
 Filipović T. 120
 Fleischmann R. 113
 Frković M. 80, 105, 106, 107, 115
- G**
 Gagro A. 66
 Gaich C. 121
 Gandhi K. 124
 Gnjidić Z. 143
 Golub D. 136
 Gotovac K. 106, 116
 Granec D. 128
 Grazio S. 1, 39, 109, 112, 128, 132, 146
 Grčević D. 116
 Grgurić D. 137, 138
 Grubišić F. 109, 112, 128, 145, 146
 Gudelj Gračanin A. 108, 111, 145, 146
 Gurbuz S. 113
- H**
 Habek M. 119
 Harjaček M. 59, 105, 106, 115, 116
 Horvat N. 144
 Hostička E. 105
 Hunger M. 124
 Husar K. 115
- I**
 Irto I. 123
 Ishii T. 121
- Ištuk K. 106
 Ivrlač N. 136
- J**
 Jakara T. 141
 Jakšić B. 113, 117
 Jalušić M. 106
 Janos B. 127
 Javoran D. 130
 Jelušić M. 80, 105, 107, 115
 Jovanovac M. 137
 Jugl S. 124
 Jurak I. 137
- K**
 Kalebota N. 130
 Kapitanović S. 106
 Karanović B. 120
 Kardum Ž. 23
 Kehler T. 110, 142
 Kendler D. L. 127
 Keystone E. 121
 Kneif E. 135
 Kolarić Matešić D. 126
 Kolar Mitrović H. 126, 129
 Kozmar A. 105, 118
 Krege J. H. 127
 Križan Novoselec K. 140
 Krogulec M. 123
 Kruhak A. 135
 Kuo W.-L. 113
 Kusić Z. 128
- L**
 Laktašić-Žerjavić N. 99, 126, 129, 135, 136
 Lamot L. 59, 105, 106, 115, 116
 Lamot M. 106, 116
 Larsson E. 122
 Laškarin G. 110
 Legović A. 110
 Lewiecki E. M. 127
 Luz Rentero M. 123
- M**
 Macias W. 113, 121
 Magdalenić R. 139
 Malčić I. 86, 105, 107
 Malenica B. 105
 Malobabic V. 127
 Mandić Cafuta N. 130

- Marasović Krstulović D. 109,
111, 113, 117
Marinović I. 109
Marković I. 111, 146
Markulinčić B. 131
Martinović Kaliterna D. 27, 109,
111, 113, 117, 120, 125, 132, 144
Massari D. 110
Matijević A. 136
Matijević E. 135
Mayer M. 93, 105, 108, 118,
119, 121
McInnes I. B. 124
Mease P. 124
Medved M. 135
Metličić V. 107
Milivojević I. 128, 146
Miller P. D. 127
Milošević D. 105
Mitrović J. 108
Mokrović M. 140
Morović-Vergles J. 18, 108, 111,
132, 146
Mučnjak M. 141
Muraja S. 131
Murat Sušić S. 115
Mustapić M. 109
- N**
Nash P. 124
Nikolić Z. 111
Novak S. 133
- O**
Ohnjec S. 137, 138
Østergaard M. 122
- P**
Padjen I. 105, 119, 121
Pajur S. 139
Paleka Bosak E. 106, 116
Parlov A. 125
Pavić Nikolić M. 134
Pelivan R. 134
Peloza M. 129
Perica M. 53, 105, 115
Perić P. 99, 126, 129, 130, 137
Perković D. 109, 111, 113, 117,
120, 125
Peršić V. 110
Petrić Vicković I. 112
Petričević M. 138
Petrić M. 120, 125, 144
Petru Ghizdavescu A. 113, 121,
122, 123
Pezelj I. 109
Poljičanin A. 47
Porter B. 124
Potočki K. 73, 105, 106, 115,
126, 129
Pricop L. 124
Prus V. 23
Pukšić S. 108
Punda M. 128
- R**
Radić M. 109, 113, 117, 144
Radoš I. 116
Radoš K. 125
Raeman F. 123
Rao S. D. 127
Recker R. R. 127
Recknor C. P. 127
Reihl M. 108, 119
Rexhepi B. 112
Rexhepi M. 112
Rexhepi S. 112
Rogoznica M. 110
Romić J. 139
Rooney T. 113, 121
Rossini M. 123
Ruff V. A. 127
Rukavina D. 110
Rukavina K. 118, 120
- S**
Sahatçiu-Meka V. 112
Sanchez Burson J. 122
Schiff M. 113
Schlichting D. 113, 121
Schnurrer-Luke-Vrbanić T. 31, 130
Skala Kavanagh H. 109, 128
Skerlev M. 115
Smiljanić Tomičević Lj. 119
Smolen J. 122
Sršen S. 105, 106, 107, 115
Stevanović R. 121
Stipanović Z. 137, 138
Stoykov I. 113
Strand V. 124
Stričević L. 107
Sudić D. 140
- Š**
Šalamon L. 108
Šalić Herjavec D. 129
Šelem I. 139
Šimac P. 120
Škrilin N. 141
Šmigovec I. 115
Štekić Novački K. 105, 106, 115
Štimac G. 109
Šukara G. 118
- T**
Tahir H. 122
Takeuchi T. 113
Talan M. 141
Tambić Bukovac L. 53,
105, 115
Tanaka Y. 121
Taylor K. A. 127
Taylor P. 121
Thom H. 124
Tony H.-P. 122
- V**
Valjan B. 140
van der Heijde D. 121
Veljković Vujaklija D. 130
Vidović M. 93, 105, 106,
115, 116
Vlak T. 47, 132
Vučemilo L. 120
Vukojević N. 119
Vukosav V. 108
- W**
Walker D. 123
Weinblatt M. 121
- Y**
Yang L. 121
- Z**
Zamani O. 122
Zdunić N. 124
Zhou H. 127
- Ž**
Žagar I. 126, 129
Žarković B. 118
Žura N. 130, 136, 137

