

## AUTOIMUNE REUMATSKE BOLESTI

SENKA MESIHOVIĆ-DINAREVIĆ\*

*Dječja reumatologija, široka u diferencijalnoj dijagnozi, predstavlja pravi izazov za liječnika praktičara-pedijatra. To je relativno mlada subspecijalnost koja uključuje spektar pretežno reumatskih autoimunih sistemskih bolesti. Autoimune bolesti su one kod kojih uzrok leži u reagiranju imunološkog sistema na tkivne antigene vlastitog organizama. Posljednje desetljeće u pedijatrijskoj reumatologiji određene strategije terapije su se izmijenile, a nove preporuke su predstavljene. Kako je medicina dinamičan proces, informacije moraju biti što je moguće više aktualne, s ciljem da budu od koristi za njegu i tretman pacijenta. U ovom radu dat je svjež presjek ovog kompleksnog područja autoimunih reumatskih bolesti s revidiranim dijagnostičkim i terapijskim kriterijima čitavog spektra bolesti od: juvenilnog idiopatskog artritisa, sistemskog lupusa erythematosusa, scleroderme, polymiositisa/dermatomyositisa, poliarthritisa, ankilozirajućeg spondilitisa uz Sjogrenov sindrom.*

Deskriptori: PEDIJATRIJSKA REUMATOLOGIJA, AUTOIMUNE BOLESTI

### UVOD

Relativno mlada subspecijalnost, dječja reumatologija, uključuje spektar pretežno autoimunih bolesti. Autoimunost označava pojavu imunološke reakcije na vlastite antigene i predstavlja važno područje imunologije i kliničke medicine-pedijatrijske reumatologije. U autoimune reumatske bolesti ubrajamo: reumatski artritis, sistemski lupus erythematosus, sistemsku sklerozu, poliarthritisa, polimiositisa i dermatomyositisa, ankilozirajući artritis i čitav spektar sindroma (1). Imunologija je razmjerno nova nauka, iako su neke imunološke pojave bile poznate još u starom vijeku. To se odnosi na spoznaju o zaštićenosti od infektivnih bolesti nakon preboljele bolesti ili poslije dodira sa bolesnicima odnosno zaraznim materijalom.

Početak imunološke znanosti se smatra 1798. godina kada je E. Jenner izvijestio o mogućnosti zaštite od ve-

likih boginja ubrizgavanjem gnojnog sadržaja mjehurića što su se pojavili na koži bolesnika od kravljih boginja. Imunologija proučava imunost (lat. immunitas - otpornost), tj. sposobnost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari (antigena) (2). Postoje dvije temeljne vrste obrambenih mehanizama: nespecifični (urođen) i specifični (stečen). *Specifična imunološka* reakcija neobično je adaptabilan obrambeni proces koji se razvio u kralježnjaka sa zadaćom zaštite organizma od ulaska patogenih mikroorganizama i tumora. Stanice imunološkog sustava rađaju se u koštanoj srži gdje većina i sazrijeva. One zatim žive u perifernim tkivima koje nadziru, a cirkuliraju krvnim sudovima i limfnim žilama limfatičkog sistema. Pojam imunosti je danas proširen na istovrsne reakcije, specifične i nespecifične, na najrazličitije antigene u smislu očuvanja antigenskog i genskog integriteta organizma. (Slika 1, 2, 3, 4).

Fiziološka uloga imunološke reakcije je odbrana od infekcija, odbrana od tumora i općenito održavanja antigenske i genske homeostaze. *Nespecifična (urođena) imunost* je nespecifična otpornost na strane tvari svojstvena organizmu koji s tim antigenima nije došao nikada prije u dodir. Nespecifična imunost temelji se

na anatomskim, fiziološkim i fagocitnim zaprekama, te na upali. *Specifična imunološka reakcija* je usmjerena baš protiv antigena koji je ušao u organizam i rezultat je podražaja imunološkog sustava. Sastavni dijelovi imunološkog sustava su limforetikularni organi (primarni i sekundarni), stanice (limfatičke stanice, fagociti i posredničke stanice), te geni i molekule (receptori, komplement, medijatori itd.). Temeljne karakteristike imunološke reakcije u užem smislu riječi jesu prepoznavanje, specifičnost, imunološko pamćenje i različitost. Osnovni oblici specifične imunosti prema efektoru, jesu humoralni (protutijela), stanični (prijenos protutijela) i adaptivna (prijenos limfocita) imunost. Nakon dodira s antigenom u organizmu može doći do imunološke reakcije (imunost, imunološka preosjetljivost, autoimunost) ili do imunološke areaktivnosti (specifična imunološka tolerancija, imunosupresija, imunodeficijencija).

Autoimunost je nepoželjna pojava imunološkog reagiranja na vlastite antigene, odnosno u svojoj biti prekid, nestanak prirodne imunološke tolerancije vlastitih antigena. Ona je česta klinička pojava. Mehanizam nastanka autoimunosti možemo podijeliti u one koje po-

\*Klinički centar Univerziteta Sarajevo  
Pedijatrijska klinika

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Senka Mesihović-Dinarević  
KCU Sarajevo, Pedijatrijska klinika  
Sarajevo, Bolnička 25  
Bosna i Hercegovina

ORGANI	<ol style="list-style-type: none"> <li>Primarni (centralni) organi timus Fabrizzijeva burza (njoj ekvivalentni organi u sisavaca)</li> <li>Sekundarni (periferni) organi inkapsulirani organi slezena limfni čvorovi neinkapsulirani organi, tj. limforetikularno tkivo uz probavni sustav dišni sustav genitourinarni sustav serozne šupljine jetru koštanu srž</li> </ol>
STANICE	<ol style="list-style-type: none"> <li>Limfatične stanice limfociti T regulacijski pomagački supresijski izvršni limfociti B limfociti 0 stanice NK</li> <li>Fagociti monociti - makrofagi polimorfonuklearni neutrofilni leuk. polimorfonuklearni eozinofilni leuk. stanice koje prezentiraju antigen</li> <li>Posredničke (medijatorske) stanice mastociti polimorfonuklearni bazofilni leuk. trombociti</li> </ol>

Andreis I. i sur, Imunologija, Medicinska naklada Zagreb, 1998.

Slika 1.  
Limfatični organi i stanice koje čine imunološki sistem

Figure 1  
Lymphatic organs and cells that create immunologic system

živaju promjenom vlastitih antigena i one koji nastaju zbog pojave zabranjenih klonova. *Autoimune bolesti ili sindromi (skup simptoma)* su one kod kojih uzrok leži u reagiranju imunološkog sustava protiv tkivnih antigena vlastitog organizma. Patogenezu i sliku bolesti određuje napadnuti autoantigen, odnosno organ na kojem se on nalazi. Autoimune bolesti se veoma međusobno razlikuju, pa čak i ista bolest u različitim osoba može imati različite slike. Neke od njih, primjer multiple skleroze i sistemskog eritematoznog lupusa, su bolesti koje je najteže dijagnosticirati. Stoga se autoimune bolesti samo grubo dijele na organospecifične i organonespecifične (sistemske) bolesti i to ne toliko prema broju aktiviranih autoimunih klonova, nego prema broju napadnutih organa. Između dvije krajnosti specifičnosti autoimunih bolesti postoje

brojni prijelazi, pa se u praksi govori o spektru autoimunih bolesti.

### Pojmovi u imunologiji

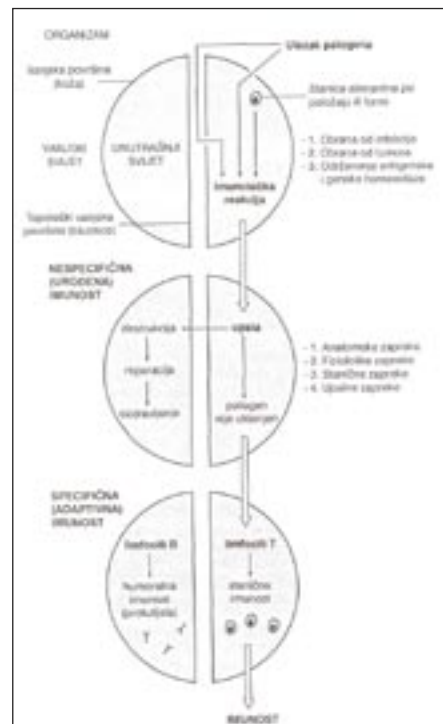
**Antigeni:** visokomolekularne tvari, najčešće proteini, sposobne da izazivaju specifičnu imunsku reakciju; osnovna funkcija je produkcija antitijela. Jedan antigen može se praktično definirati putem dva svojstva i to:

- izaziva stvaranje specifičnih antitijela;
- specifično reagiraju in vitro i in vivo sa odgovarajućim antitijelima.

**Antitijela:** specifične tvari koje se stvaraju u organizmu čovjeka i životinja kao reakcije na unijeti antigen. Antitijela su proteini, vezani za globulinsku frakciju proteina plazme, najčešće gama globuline. Prema vrsti antigena i prema osobina antitijela govori se o anititoksinima, precipitinima, aglutininima, lizininima i drugim.

**Autoantigeni:** antigeni svojeg organizma (tekućine, stanice, tkiva i organi) koji izazivaju pojavu autoantitijela ili senzibilnih stanica.

**Autoantitijela:** antitijela koja se stvaraju u organizmu i reagiraju sa svojim (auto) antigenima. Otkrivena su antitijela protiv: tireoglobulina, dezoksiribonukleinske kiseline, jezgri raznih stanica, bazalne membrane, mitohondrija, glatkih mišića, eritrocita, leukocita, trombocita, inzulina i drugih.



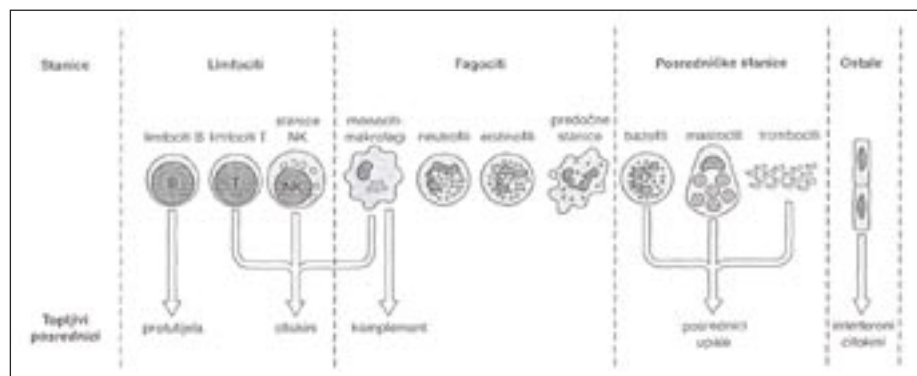
Andreis I. i sur, Imunologija, Medicinska naklada Zagreb, 1998.

Tek ako patogen probije (urođenu) imunost javi se specifična (adaptivna) imunost

Slika 2.  
Šematski prikaz obrane organizma

Figure 2  
Schematic demonstration of defences of organism

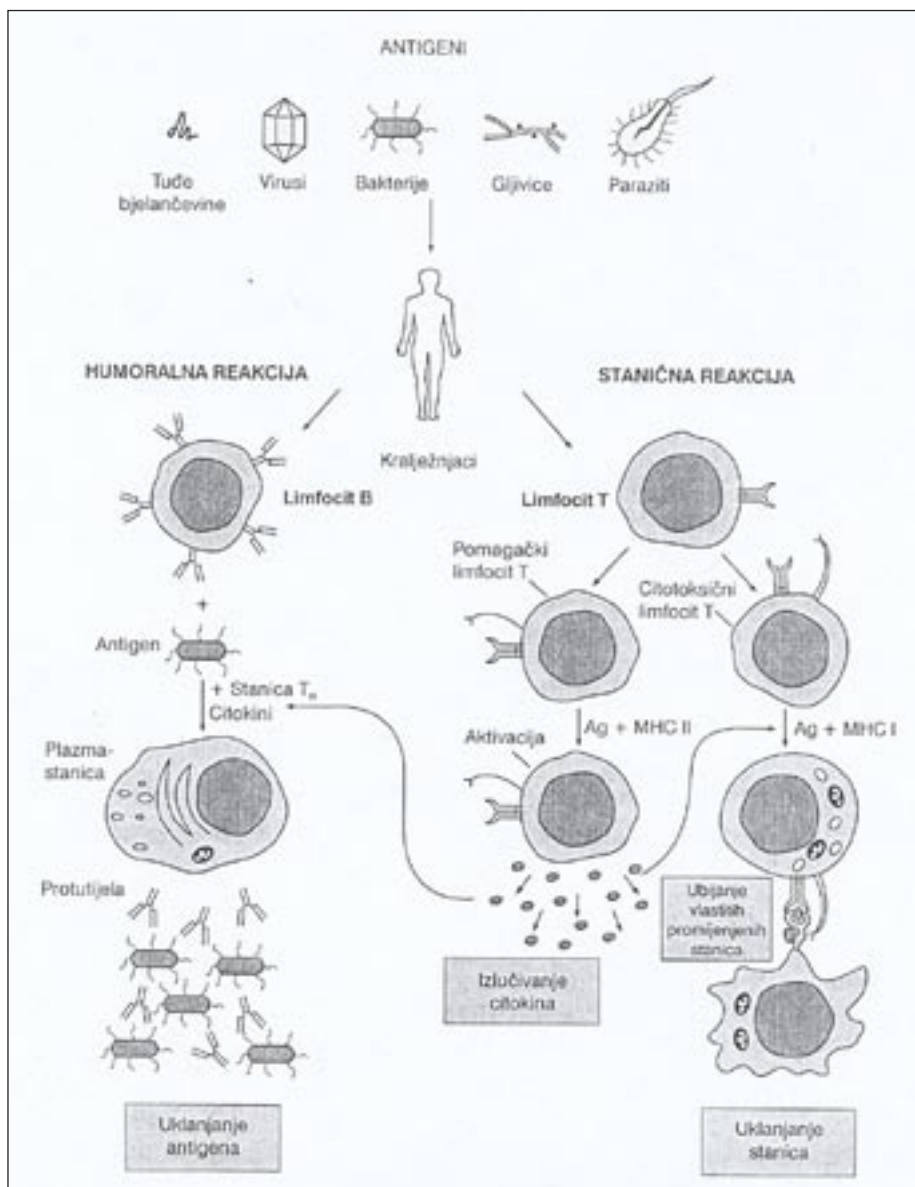
**Komplement:** enzimski sistem u normalnom serumu. Ima ulogu u odbrani organizma. Dovodi do oštećenja stanica i bakterija, učestvuje u upalnim reakcijama. Sastoji se od 11 proteina koji se obilježavaju sa C1, C2, C3 itd. sve do C9. C1 komponenta je sastavljena od C1q,



Iz Andreis I. i sur, Imunologija, Medicinska naklada Zagreb, 1998.

Slika 3.  
Stanice imunološkog sistema i njihovi toplivi proizvodi

Figure 3  
Cells of immunologic system and their soluble products



Iz Andreis I. i sur, *Imunologija*, Medicinska naklada Zagreb, 1998.

Slika 4.  
Prikaz humoralne i stanične specifične imunološke reakcije

Figure 4  
Humoral and cellular specific immunologic reactions

C1r i C1s. Ove komponente su vezane posredstvom iona kalcija. Komplementni sistem se može aktivirati antitijelima (klasični put aktivacije) i nespecifičnim faktorima (alternativni put). Aktivacija antitijelima nastaje poslije vezivanja antitijela sa C1q. Preduvjet za ovu reakciju je reakcija antitijela i antigena. Ovaj fenomen čini osnovu reakcije fiksacije komplementa koja ima veliku primjenu u dijagnostici raznih oboljenja. Samo antitijela IgM i IgG mogu se vezati za C1q. Aktivno mjesto molekula C1 je na C1s i ono se aktivira poslije vezivanja antitije-

la sa C1q, posredstvom C1r. Aktivacija C1 predstavlja početak aktivacije komplementnog sistema čiji je rezultat oštećenje stanice s kojom je antitijelo reagiralo (liza bakterija, eritrocita, limfocita). Pored ove funkcije, komplement sudjeluje u zapaljivim reakcijama posredstvom bioloških aktivnih supstanci koje se stvaraju u toku procesa aktivacije pojedinih komponentata komplementnog sistema. To su medijatori upale: anafilatoksin (odgovoran za oslobađanje histamina i srodnih supstanci), kemotaktički faktor (izaziva migraciju leukocita

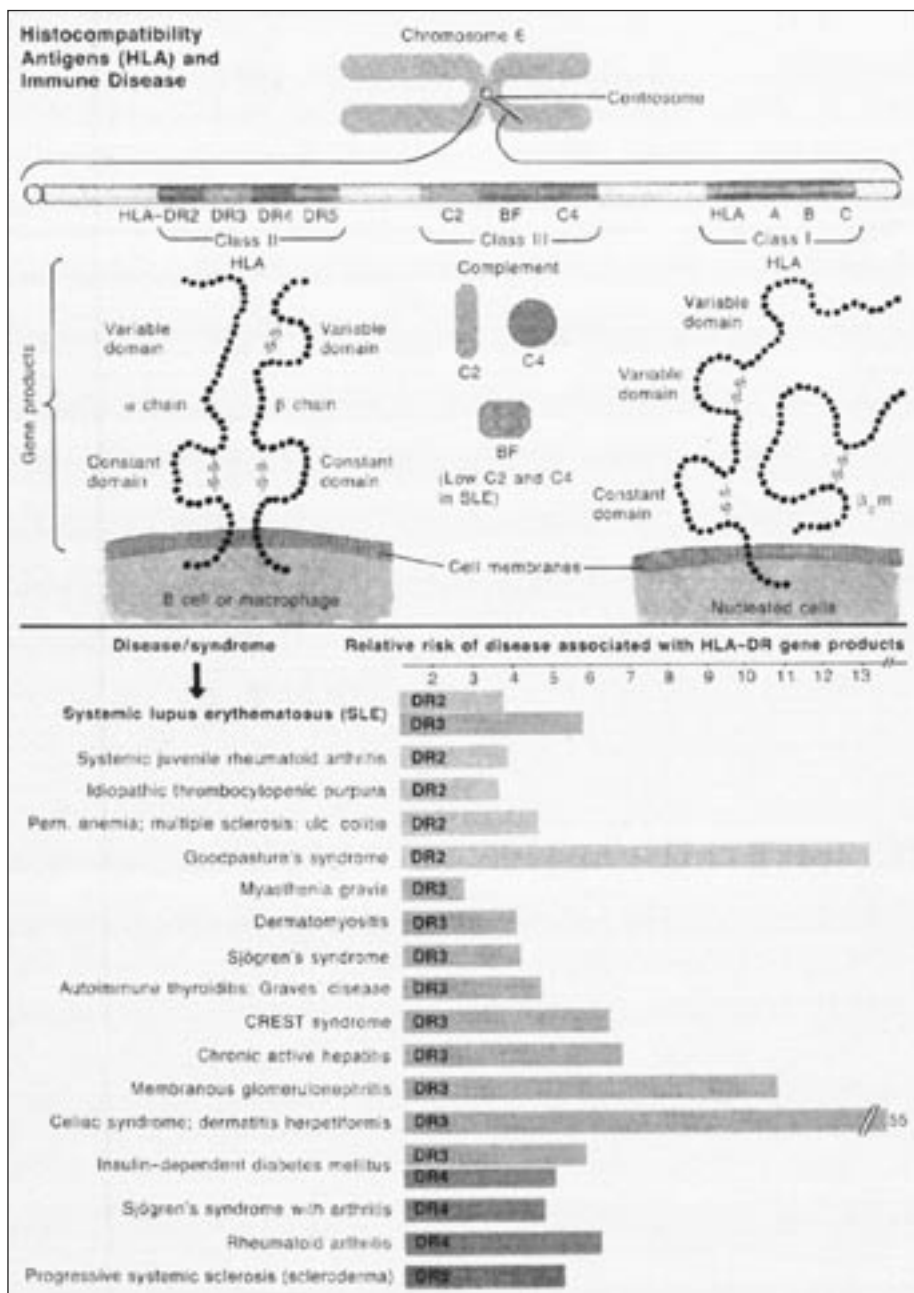
na mjesto upale) i faktor odgovoran za imunoadherenciju (pomaže fagocitozu). Biološki važne komponente komplementa su C3 i C5. Direktna aktivacija C3 je moguća ukoliko postoje odgovarajući nespecifični faktori kao što je properdin, to je alternativni ili properdinski put aktivacije koji ima značaja u nespecifičnoj odbrani organizma. Prisustvo antitijela u maloj količini može aktivirati komplement preko properdinskog sistema.

*Histoni*: proteini bogati baznim aminokiselinama.

*Imuni kompleksi*: razgradivi kompleksi antigen-antitijelo koji cirkuliraju. Poslije taloženja u stijenkama krvnih žila vezuju komplement i tako dovode do upalne reakcije. Najčešće oštećuju organe bogate krvnim žilama. Razgradivi kompleksi antigen-antitijelo stvaraju se u organizmu kada antigena ili antitijela ima u suvišku.

*Klon limfocita* je skupina limfocita T ili B koja nosi istovrsne receptore specifične za neki određeni antigen. Različitih klonova ima 11, a oni nastaju tokom sazrijevanja limfocita ili tokom trajanja imunološke reakcije.

*Histokompatibilni sistem* igra ključnu ulogu u razvoju imunog odgovora. Prisustvo histokompatibilnog gena ili humanih leukocitnih antigena (HLA) je sugerirano prije 40-ak godina tokom uočavanja aglutinacije bijelih krvnih stanica (leukocita) uzrokovanih serumom multiparnih žena i pacijenata koji su primili brojne transfuzije. Način reakcije antitijela sa leukocitima sugerira da su polimorfne membrane proteina iz različitih osoba odvojene na genetskoj osnovi. Multipli aleli su u bliskom odnosu sa genetskim lokusima na kratkom kraku kromosoma 6 za HLA. Geni koji kontroliraju sintezu nekoliko faktora komplementa (klasa III) su locirani između gena za HLA-A, B i C (klasa I) i HLA-DR (klasa II) proteina. Klasa I HLA je široko distribuirana na nukleidnim stanicama, a klasa II HLA je ograničena na makrofage i nezrele B ćelije. HLA-DR sistem je relevantan u proučavanju reumatskih i odnosnih imunih bolesti i omogućava razumijevanje klasifikacije. (Slika 5).



Iz Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1987.

Slika 5.

Histokompatibilni antigeni (HLA) i imune bolesti

Figure 5

HLA antigens and immune diseases

Imuni sistem

Limfociti i imunoglobulini

Limfoidni sistem koji je odgovoran za imuni odgovor sastoji se od dva tipa limfocita T ćelija (timus ovisnih-sazrijevaju u timusu) i B ćelija (timus nezavisnih - sazrijevaju u koštanoj srži). Obje i B i T ćelije potiču iz matične stanice

u koštanoj srži i distribuirane su u krv i druge dijelove limfoidnog sistema. (Slika 6).

Limfociti T i B imaju na površini stanice molekule po kojima se mogu imunološkim putem razlikovati jedni od drugih (limfociti biljezi). Za T limfocite to su: CD3 i CD2, a B limfocite CD19 i CD 20. B stanice su centralna komponenta humoralnog imunog sistema.

Imaju površne receptore koji reagiraju sa antigenima i iniciraju transformaciju B stanica u plazma stanice koje proizvode pet glavnih tipova imunoglobulina. IgG i IgM antitijela reagiraju sa antigenima i formiraju komplement fiksne komplekse, od centralnog su značaja u reumatskim bolestima. (Slika 7).

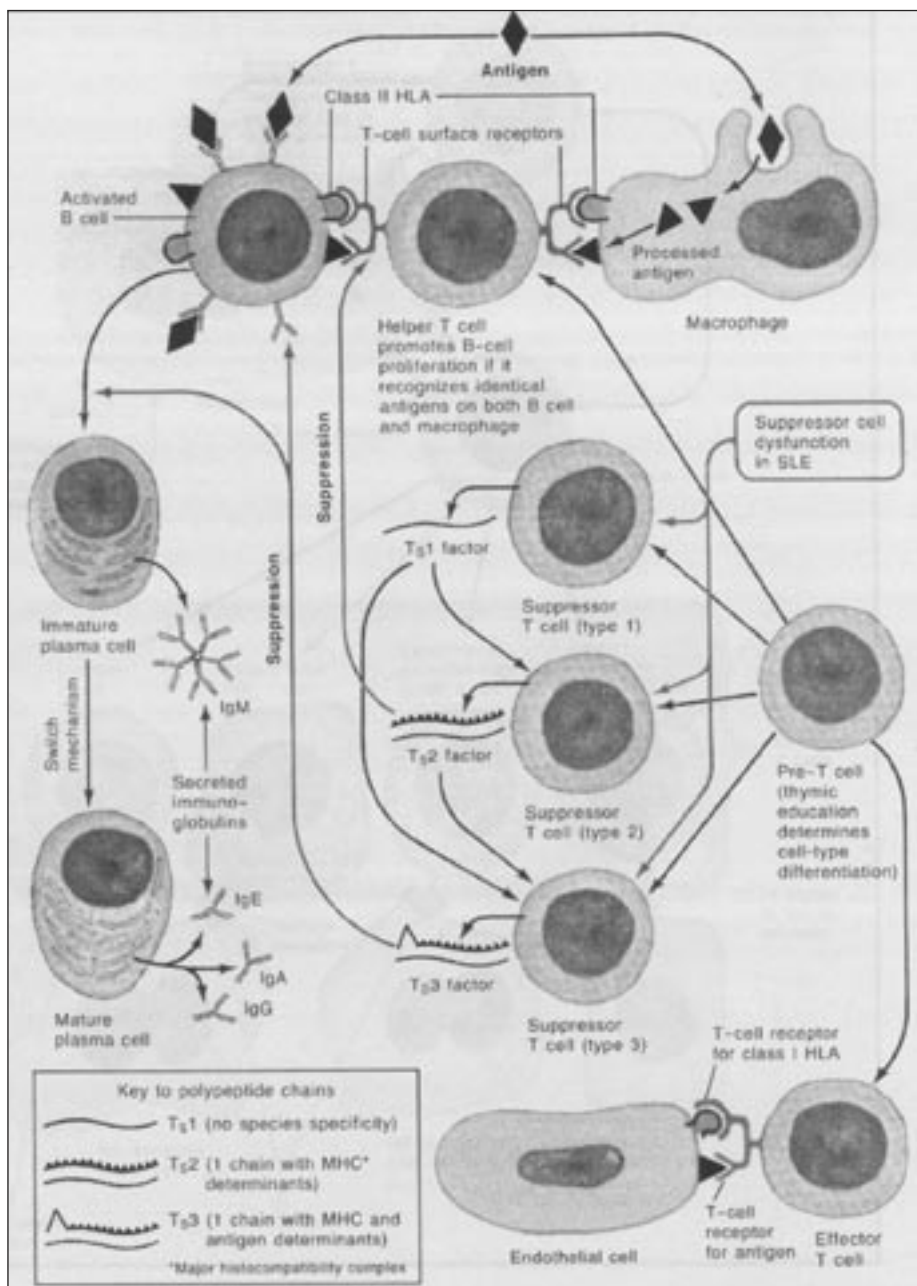
Reumatoidni faktor, jedinstven tip antitijela igra ulogu u imonoregulaciji, reagira sa antigenskim determinantama na kristaliziranom fragmentu (Fc) imunoglobulina. Subpopulacija reumatoidnog faktora demonstrira antinuklearnu aktivnost antitijela. Reakcije RF sa imunoglobulinima i unakrsno reagirajuće supstance doprinose homeostazi imunog sistema. Odnos između antitijela (kao što je RF), imunih kompleksa i T stanica zahtjeva daljnja ispitivanja. T stanice posreduju u celularnom imunitetu i suraduju sa B ćelijama u evoluciji humoralnog imunog odgovora. (Slika 8).

Određeni imunogeni, kao što je jednostavna polisaharidaza, su T stanice nezavisne i reagiraju direktno sa B stanicama. Većina antigena se producira od makrofaga i prezentira kao pomoćno-inducirane T stanice identificirane na površni marker T4 (ove stanice imaju naziv T4 i T8). T4 stanice prepoznaju površni antigen samo na makrofazima i B stanicama koje imaju kompatibilne klase II HLA. Makrofazi izlučuju interleukin-1 (IL-1) koji pomaže stimuliranju stvaranja pomoćnih-induciranih T ćelija.

Ove stanice i interleukin-1 stimuliraju proliferaciju B stanica zajedno sa antigenima, da bi se formiralo antitijelo-prodovokan klon plazma stanica. Funkcija oba i helpera i supresora T stanica je kritična za homeostazu imunog sistema. Interleukin - 1 (IL2) izlučen iz T4 stanica djeluje na makrofage i stimulira T8 stanice da formiraju različite tipove efektor T stanica. (Slika 9).

Efektor mehanizmi imunog sistema vode ka infamaciji i oštećenju tkiva. Infamacija je esencijelna u zaštiti integriteta protiv fizičkih, kemijskih i infektivnih ataka. Tijekom procesa infamacije javi se veliki broj fizioloških promjena. Stanice su regrutirane i topivi medijatori se luče kao odgovor na eksterni inzulat.





Iz Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1997.

Slika 8.  
Putovi imunog odgovora

Figure 8  
Pathways of immunologic response

reumatoid artritne stanice ili ragociti (poznate kao RA). To su u stvari makrofazi i leukociti koji su fagocitali imune komplekse. Dokazana je veća koncentracija lizosomnih enzima u sinoviji i zgubnoj tekućini. U serumu se mogu naći autoantitijela, nazvana reumatoidni faktor koja pripadaju klasi imunoglobulina M i koja su usmjerena protiv vlastitih imunoglobulina G.

Imunodijagnostičko testiranje:

- mjerenje cirkulirajućih antitijela i antigena, (Slika 10)
  - indirektna imunofluorescencija;
  - difuzija agar gelom;
  - hemaglutinacija;
  - radiomimunoesej.

- Mjerenje nivoa komplemenata: (Slika 11)
  - ukupan hemolitički komplement test;
  - radijalna imunodifuzija;
  - mjerenje cirkulirajućih imunih kompleksa (Slika 12).

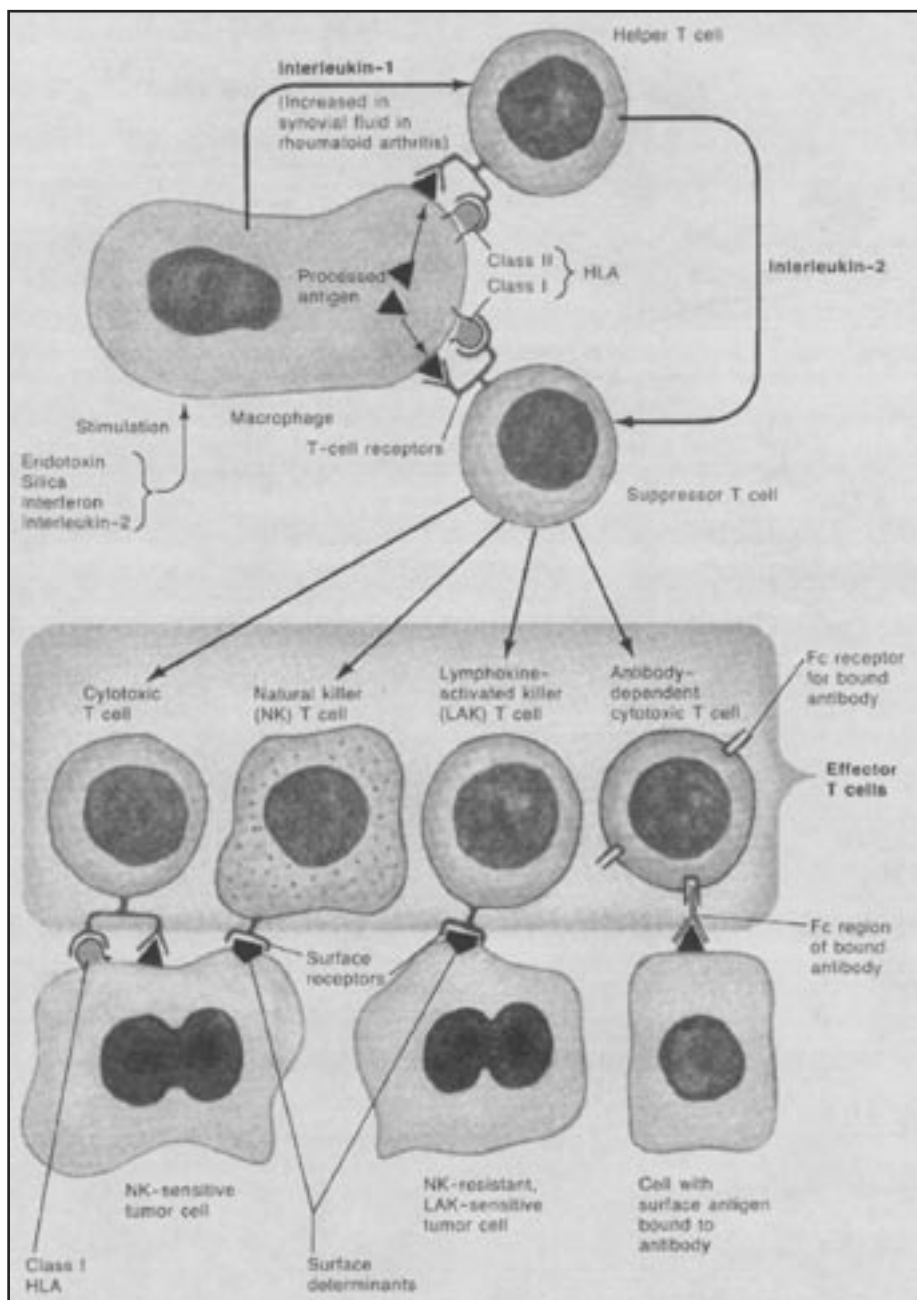
Imuni kompleksi su primarni medijatori tkivne inflamacije kod SLE, reumatoidnog artritisa, poliartitisa nodosa, kao i drugih tipova vaskulitisa. Kod ovih bolesti navode se ćelijski hipersenzitivni mehanizmi, ali imuni kompleksi igraju također važnu ulogu.

Analiza specifičnih autoantitijela je važna za kliničku dijagnozu i monitoring aktivnosti bolesti. Nespecifični nalazi kao što su: poliklonalna hipergamaglobulinemija, povećanje SE, krioglobulina i T limfocitopenija, indiciraju potrebu za daljnjim dijagnostičkim testovima i odražavaju aktivnost bolesti.

#### JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS (JIA)

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešća kronična reumatska bolest u djetinjstvu. Prvi opis inflamatornog poliartitisa je dao 1864. godine Cornill, a Still je prezentirao klasičan opis kroničnog artritisa kod djece 1887. godine. JIA predstavlja heterogenu grupu oboljenja, koja se manifestira kroničnim sinovitisom i otokom mekih tkiva (3). Etiologija JIA je nepoznata. Postoji više teorija, ali se smatra da je za nastanak oboljenja nužna interakcija imunogenetske osjetljivosti i faktora okoline. Reumatoidni artritis je udružen sa HLA-DR 4 subtipovima 0401 i 0404 i u manjem obimu alotipovima kao što je DR1. Postoji pretpostavka da kod predisponirane djece dolazi do narušavanja imune reaktivnosti nekih tipova ćelija. Abnormalnost T stanica i patološke karakteristike kroničnog sinovitisa sugeriraju moguću ćelijom-medijatornu patogenezu.

Multiupalna autoantitijela, imuni kompleksi i aktivacija komplemenata, indicira potencijalne humoralne abnormalnosti. Mnoge od genetskih predispozicija su unutar glavnih histokompatibilnih kompleksnih regija kromosoma 6. Doku-



Iz Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1997.

Slika 9.

Generacija efektor T stanica

Figure 9

Generation of effector T cells

mentirano je da je i psihološki stres naročito čest u porodicama djece koja boluju od JIA. Mogući faktori okoline za koje se pretpostavlja da mogu narušiti ovu reaktivnost su neki virusi (parvovirus B19, virus rubeole, EBV), trauma, hiperreaktivnost domaćina na auto antigene i povećana reaktivnost T stanica. Neosporna je uloga citokina u patogenezi JIA. Citokini su hormonu slične molekule koje luče različite vrste stanica. Dok hormoni

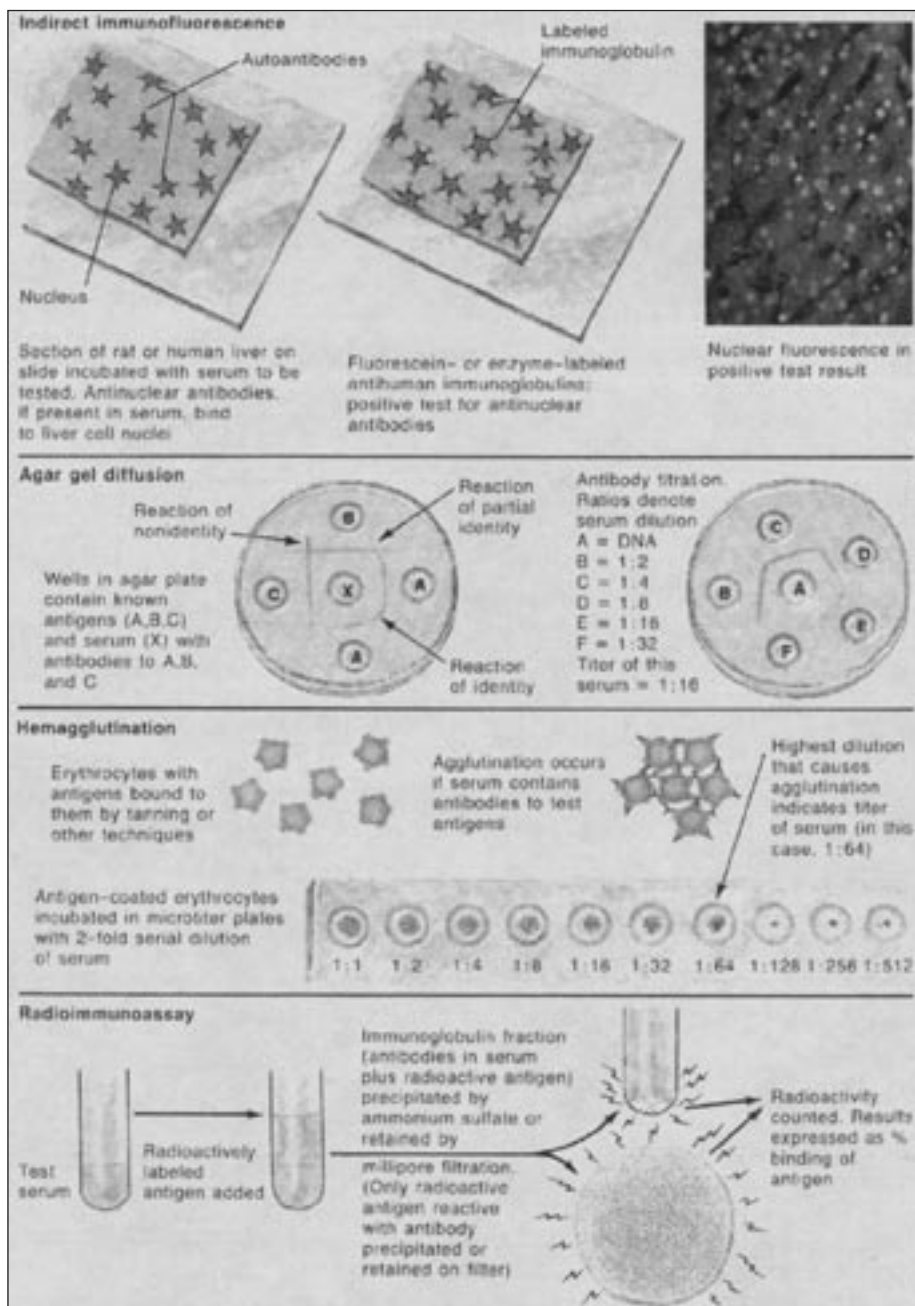
circuliraju u krvi, citokini difundiraju u prostore između stanica.

Vežući se za njihove receptore, modeliraju njihovu aktivnost. Široko prihvaćen model patogeneze JIA uključuje kaskadu u kojoj nepoznati artrogeni antigen djeluje na T limfocite (CD+4). Aktivirani T limfociti potiču makrofage da luče inflamatorne citokine, kao što su faktor tumorske nekroze (TNF-alfa)

i interleukin-1 (IL-1). Ovi citokini igraju osnovu ulogu u stimulaciji inflamatornog odgovora, što upućuje da je JIA posljedica citokinske disregulacije. Ključni medijator inflamacije je vjerojatno faktor tumorske nekroze (TNF- alfa). Terapeutska neutralizacija ovog citokina omogućava veoma dobro simptomatsko rasterećenje. Ne postoji sumnja da infekcija može uzrokovati artritis kod djece. Kronični artritis je čest kod djece sa selektivnom IgA deficijencijom, hipogamaglobulinemijom ili deficijencijom C2 komponente komplemента. Virusne infekcije su udružene sa autoimunim bolestima. Perzistentna rubela infekcija je dokazana kod pacijenata sa JIA. Postvakcinalni artritis je opisan nakon MMR (morbili, mumps, rubella) vakcinacije kao i hepatitis B vakcinacije. Mikoplazma, beta hemolitični streptokok i enterični organizmi (Salmonella, Shigella, Campylobacter i Yersinia) uzrokuju reaktivni artritis, ali ne i JIA.

Incidenca JIA je u rasponu od 3,5 do 18/100000, a prevalenca je oko 100/10-0000 djece. Rezultat ovakvih etioloških zbivanja je *sinovitis* sa hipertrofijom, hiperplazijom, hiperemijom i edemom sinovije uz hiperplaziju endotelijalnih krvnih sudova, te ćelijsku infiltraciju sa mononuklearnim i plazma ćelijama (2-4). Prisutna je akumulacija aktiviranih T stanica u sinoviji. Fibrin može graditi sloj na sinoviji ili može biti u nju inkorporiran. Hipertrofija sinovije, fibroblasta i krvnih sudova dovodi do razvoja papilarnih izraštaja koji mogu dosegnuti dimenziju 2,5×0,2cm. Sinovitis je dominantan znak reumatoidnog artritisa, zbog sinovije stromalnih ćelija koje više reagiraju na TNF, nego onih u drugim tkivima. TNF alfa inducira promjene u endotelijalnim stanicama i stromalnim stanicama sinovije koje omogućuju akumulaciju obje i T i B limfocita sa krajnjom formacijom limfoidnog tkiva.

Ovo ektopično tkivo sadrži stanice koje luče reumatodne faktore, pojačavajući lokalnu inflamaciju. Histološki, sinovija je infiltrirana sa makrofazima, limfocitima i plazma stanicama. Postoji uvećanje broja i veličine makrofaga i specijaliziranih fibroblasta na površini tkiva (intima). Limfociti su prisutni u dubokom tkivu, bilo kao labava kole-



Iz Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1987.

Slika 10.

Mjerenje cirkulirajućih antitijela i antigena

Figure 10

Measurement of circulating antibodies and antigens

kcija T stanica ili kao folikularne strukture sa B ćelijama u centru. Polimorfi brzo migriraju kroz tkiva u sinovijalnu tečnost koja postaje ćelijski proteinski eksudat. Perzistentni sinovitis vodi ka zamjeni hrskavice sa slojem vaskularnog mekog tkiva poznatog kao "panus" (što predstavlja proces urastanja hiperplastične sinovije u hrskavicu) i slične erozije kosti vaskularnim tkivom na artikula-

cionoj margini. Oštećenje hrskavice je posredovano proteolitičkim enzimima i smrću hondrocita, vjerojatno zbog niskog nivoa kiseonika i glukoze u sinovijalnoj tečnosti i proteolitičkog djelovanja osteoklasta. Odnos između stepena sinovitisa i stepena destrukcije hrskavice je veoma varijabilan. Dok istrošenost hrskavice producira gubitak centralne porcije hrskavice, sinovitis ima namje-

ru produkcije bilo globalnog gubitka ili lokalnog marginalnog gubitka. Skleroza zahvaćene kosti je često odsutna, sa generalnom periartikularnom osteoporozom. Osteofiti se ne formiraju. Laksicitet ligamenata može se razviti zbog destrukcije hrskavice i kosti i gubitka njihovog "prostornog" efekta, ali također putem ligamentozne infiltracije sa inflamatornim vaskularnim tkivom. (Slika 13).

Način prezentacije JIA prema ILAR (Internacionalna Liga Asocijacije za Reumatizam) 2001. godine podrazumijeva 7 skupina tj. 7 bolesti i to:

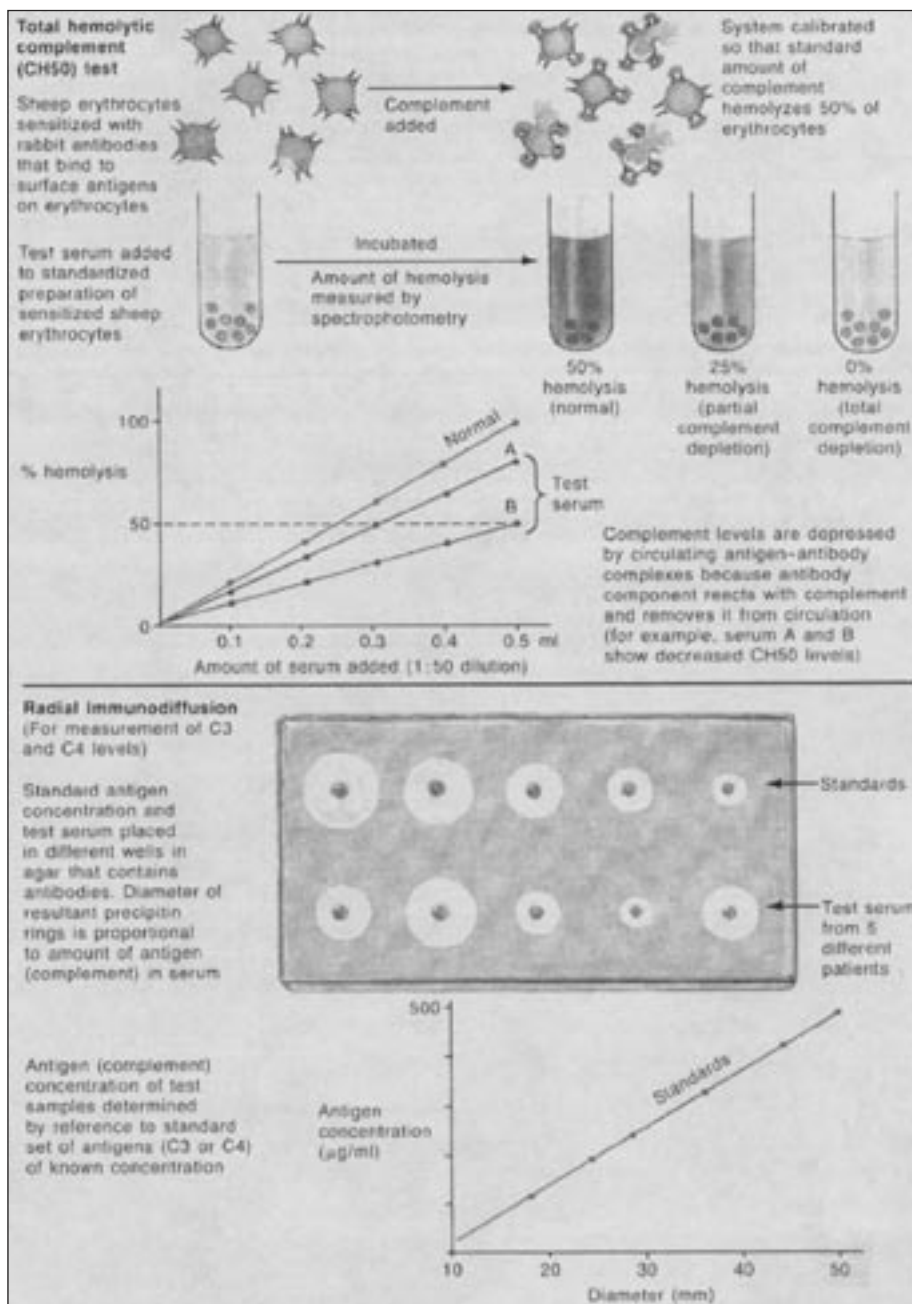
- sistemski;
- poliartikularni RF+;
- poliartikularni RF-;
- oligoartikularni;
- rasprostranjeni oligoartritis;
- artritis sa entesitisom;
- psorijatični artritis.

Kriteriji za postavljanje dijagnoze JIA su:

- početak bolesti prije navršene 16. godine života;
- artritis jednog ili više zglobova (otok, bol, ograničenje pokreta i toplota kože);
- trajanje bolesti 6 tjedana ili duže.

Nomenklatura i klasifikacija ovog oboljenja kao i kriteriji za postavljanje dijagnoze su u prošlosti mijenjani. U Europi je prihvaćen termin juvenilni idiopatski artritis, dok je u Americi u upotrebi naziv juvenilni reumatoidni artritis. Podjela JIA je još uvijek bazirana na načinu početka bolesti, mada su u Evropi prisutni i drugi načini klasifikacije. Prema početku i toku bolesti u prvih 6 mjeseci razlikuje tri tipa JIA:

- poliartritis, 5 ili više inflamiranih zglobova;
- oligoartritis, <5 inflamiranih zglobova;
- sistemski artritis, sa karakterističnim tipom temperature (Stillova bolest).



Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1997.

Slika 11.

Mjerenje nivoa komplementa

Figure 11

Measurement of complement level

U kliničkoj slici je glavna odrednica inflamacija zgloba. Početni znaci su: jutarnja ukočenost, bol i otežana pokretljivost zglobova uz zamor. Kod 80% pacijenata osim zahvaćenosti zgloba postoje i vanzglobne manifestacije (febrilnost, kožne promjene, organomegalija, limfadenopatija, zahvaćenost parenhimatoznih organa, seroznih ovojnica, očiju, krvnih žila.)

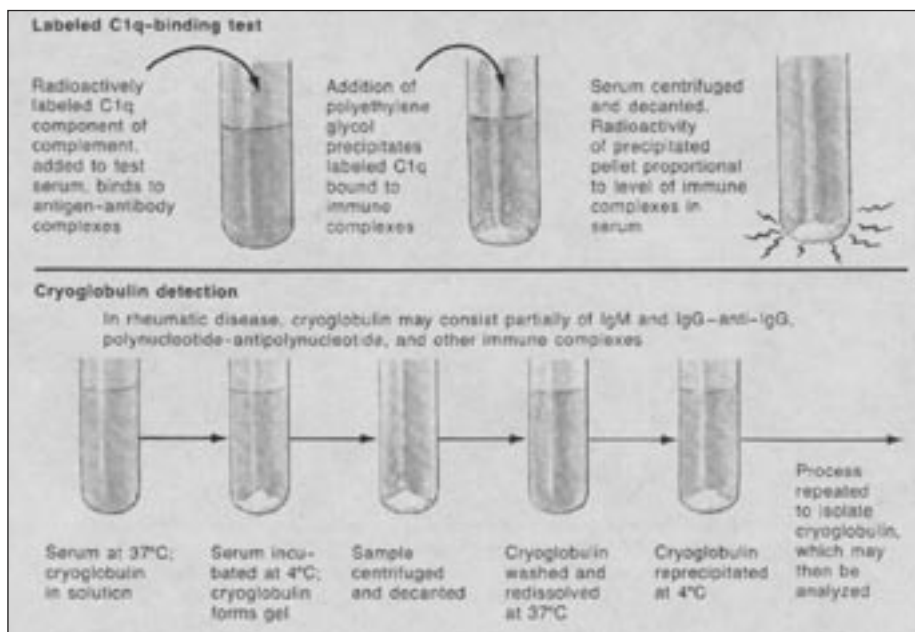
*Poliartritis* je najčešći tip JIA sa simetričnom zahvaćenošću velikih (koljena, radiokarpalni zglobovi, laktovi, kukovi) i malih zglobova (prsti, kičma, temporomandibularni zglobovi) i podsjeca na reumatoidni artritis odraslih. Na prstima nogu i ruku postoji karakteristično vretenasto zadebljanje interfalangealnih zglobova uz znake inflamacije i ograničenu funkciju. Kod 50% bolesni-

ka zahvaćeni su i kukovi te prisustvo koksartritisa može pobuditi sumnju na ovu bolest. Javlja se u predškolskoj i školskoj dobi, češći od djevojčica. Zavisno od prisustva reumatoidnog faktora dijeli se na seropozitivni i seronegativni tip.

*Oligoartritis* zahvata nesimetrično velike zglobove donjih ekstremiteta (kuk, koljeno skočni zglob), najčešće koljenu zglob. Zahvaćenost zglobova gornjih ekstremiteta nije karakteristična za ovaj tip JIA. Nekada su prisutne i promjene u periartrikularnim mekim dijelovima sa otokom dorzuma šaka i stopala, kao i zahvaćenosti burzi i tetivnih ovojnica (burzitis, tendovaginitis). Kod 25% slučajeva ovog tipa postoje promjene u vidu iridociklitis (uveitisa) koji može biti prva i jedina manifestacija bolesti. Promjene na očima mogu proći neopaženo, a kada se otkriju nalazimo uznapredovale stadije bolesti. Ukoliko se adekvatno ne liječi, na očima se razviju defekti u vidu sinehija, zamućenja sočiva, povišenja intraokularnog pritiska, pa i sljepoće. Zbog toga su indicirani ciljani okulistički biomikroskopski pregledi prednjeg očno segmenta, svakih 3 odnosno 6 mjeseci. (Slika 14, 15, 16).

*Sistemska* početak bolesti može biti udružen sa zglobnim manifestacijama ili se one jave kasnije u kroničnoj fazi bolesti. Taj oblik je najčešći između 3. i 8. godine života uz karakterističnu intermitentnu febrilnost (dva dnevna skoka temperature u trajanju od 2 od 4 sata, sa lošim općim stanjem i trajanjem febrilnosti duže od 2 tjedna), uz makuloznu, eritematoznu ospu koja se pogoršava u fazi povišene temperature. Osip je boje lososa, makulozna, linearna ili kružna, dimenzije od 2 do 5 mm, po trupu i proksimalnim dijelovima ekstremiteta. U više od 50% pacijenata prisutan je generalizirani limfadenitis, hepatosplenomegalija, upala seroznih ovojnica (perikard, pleura, peritoneum). Rjeđe se promjene na bubrezima i CNS. Može biti prisutna anemija i gubitak tjelesne težine.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike. Nema pouzdanog laboratorijskog testa koji bi bio presudan za postavljanje dijagnoze. Prisutni su pozitivni parametri upale (ubrzana SE, pozitivan i/ili povišen CRP, albuminsko-globulin-



Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1997.

Slika 12.

Mjerenje cirkulirajućih imunih kompleksa

Figure 12

Measurement of circulating immune complexes

ska inverzija sa povišenjem alfa 2 i gama globulina). U krvnoj slici leukocitoza sa neutrofilijom, anemija, trombocitoza, te povećane vrijednosti IgG i IgM. Također su pozitivni laboratorijski testovi koji ukazuju na imunološki proces oboljenja (RF, ANA, imuni kompleksi), ali u manjem procentu nego kod odraslih. Standardni testovi otkriju IgM, ali ne i IgG, reumatoidne faktore, primjenjujući kapacitet IgM da glutinira djeliće. IgM reumatoidni faktori javljaju se kod mnogih oboljenja gdje postoji kronična stimulacija imunog odgovora, kao što je tuberkuloza i kod 10% normalnih individua. Oko 74% individua sa tipičnim reumatoidnim artritisom ima povišene IgM nivoe reumatoidnog faktora, a manje tipični slučajevi imaju čak i nižu incidencu (5). Kriteriji Europske Lige Protiv Reumatizma (EULAR) ukazuju da tri konsektivna pozitivna testa za serumski RF treba uzeti tokom 3 mjeseca, prije nego je postavljena dijagnoza, jer prolazni pozitivni testovi se mogu vidjeti kod infekcija.

Sinovijalna punkcija predstavlja dijagnostičko-terapijsku proceduru. Neophodna je kod prisutnog zglobnog izliva da bi se isključio purulentni artritis. Si-

novijalni eksudat kod JIA je žilav, visoke viskoznosti, ali nije purulentan. U njemu se mogu naći upalne stanice i ragociti, a karakteristična je snižena vrijednost glukoze i povišena vrijednost imunih kompleksa i komplementa. Radiološki, u

inicijalnoj fazi imamo otok mekih tkiva, a kasnije osteoporozu kao rezultat kronične inflamacije i inaktiviteta, ubrzan rast kostiju u duljinu zbog pojačane prokrvljenosti, te periostalno zadebljanje u okolini zahvaćenog zgloba. U kasnijem toku bolesti dolazi do erozije zglobnih hrskavica, što je znak ireparabilnosti procesa. Na ovo se nadovezuje suženje zglobnih prostora, stvaranje cista i uzura sa posljedičnom luksacijom i ankilozom zgloba. Slikovne studije osim radiografije aficiranih zglobova uključuju i skeniranje kostiju, MRI, CT, ehokardiografiju, uz dodatne pretrage: artrocentesis (isključenje septičnog artritisa kod djece sa monoartikularnom formom) te histološkog nalaza sinovijalne biopsije.

U diferencijalnoj dijagnozi dolaze i druga reumatološka oboljenja kao i cijeli niz drugih bolesti koje u toku svog postojanja mogu imati sistemske i zglobne manifestacije, kao i njihovu komplikaciju, a to su: SLE, dermatomyositis, scleroderma, alergijski vaskulitis, reumatska bolest, trauma, infektivni artritis, reaktivni ili postinfektivni artritis, hondromalacija patele, juvenilni psorijatični artritis (može postojati i u odsustvu tipičnih psorijatičnih promjena; prisutne su zglobne manifestacije na malim

Tablica 1.  
Imunodijagnoza reumatskih bolesti

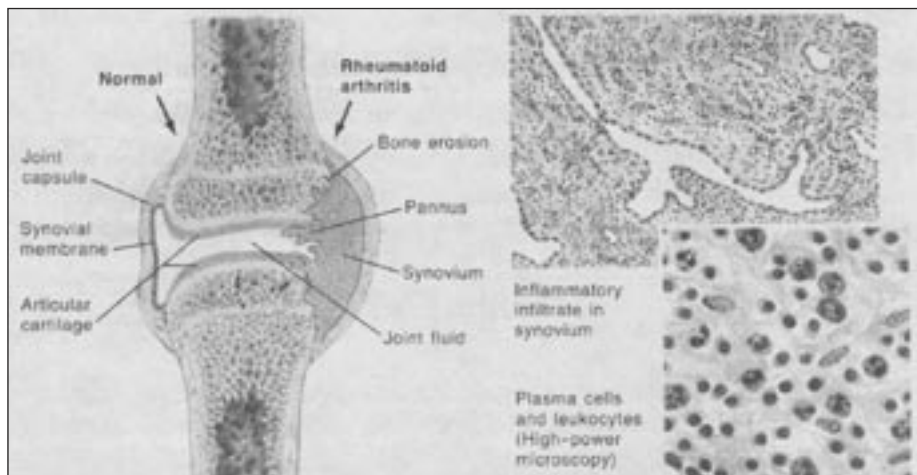
Table 1  
Immunodiagnosis of immune diseases

Diseases	Antibodies to						Other Antigens
	Nuclei (ANA)	DNA		ENA <sup>1</sup>		IgG <sup>5</sup>	
		High Avidity <sup>2</sup>	Low Avidity <sup>3</sup>	"Sm" type	RNP <sup>4</sup>		
SLE							
Active	+++	+++	+++	++	+	++	++ Ro <sup>6</sup> + La
Inactive	+++	+	+++	+	++	+	
Rheumatoid Arthritis	++	0	++	0	+	+++	+++ RANA <sup>7</sup>
Scleroderma (PSS)	+++ <sup>8</sup>	0	+	0	+	++	+ Scl-70 +++ Centromeres <sup>9</sup>
Polymyositis and Dermatomyositis	+	0	+	0	0	+	+ PM-1
Sjögren's Syndrome	+++	0	+	0	0	+++	+++ Ro + + La
Myasthenia Gravis	++	0	++	0	0	0	+++ AChR <sup>10</sup>

0 Usually absent  
+ <25% (low incidence)  
++ 25%-50% (moderate incidence)  
+++ >50% (high incidence)

1. Extractable nuclear antigen  
2. Antibodies reactive with double-stranded, or native, DNA  
3. Antibodies reactive with denatured DNA  
4. Ribonucleoprotein  
5. Rheumatoid factor  
6. Increased incidence in cutaneous involvement or vasculitis (adult SLE); heart block (neonatal SLE)  
7. Rheumatoid arthritis-associated nuclear antigens (protein-Ro virus related)  
8. High incidence of antibody to nuclear antigens  
9. Diagnostic for CREST syndrome  
10. Acetylcholine receptor

Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1997.



Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1997.

Slika 13.  
Sinovijalna patologija

Figure 13  
Synovial pathology

zglobovima šake i ručnog zgloba; na ovo oboljenje mogu ukazati promjena na noćtima i pozitivni anamnestički podaci na psorijazu - prema ILAR klasifikaciji jedan od tipova JIA), kod izoliranog bola u kuku sa ograničenom pokretljivošću razmatrati supurativni artritis, osteomijelitis, Legg-Calve-Perthesovu bolest, a izoliranog bola u koljenu: M. Osgood Schlatter; bol i otok koljena često nastaje nakon ekscesivnih fizičkih naprezanja koljena (vožnja biciklom, skakanje), a javlja se karakteristična bolna osjetljivost područja tiberositas tibije uz tipičan Rtg nalaz, potom kod leukoza, primarnih tumora kostiju, dijabetesa, cistične fibroze, artropatije djece sa hemofilijom, urtikarija u sklopu kožnih promjena, može dati i otok zgloba.

Hipermobilitet zglobova je često prisutan kod školske djece, uzrokuje artralgijske. Patogeneza bola nije jasna, ali se može dovesti u vezu sa minimalnim traumama ili napetošću mišića zbog održavanja uspravnog položaja tijela. Ciljevi *tretmana* su suzbijanje inflamatornih zglobnih promjena, sprečavanje oštećenja kosti, očuvanje normalne pokretljivosti zglobova kao i omogućavanje normalnog fizičkog i psihičkog razvoja djeteta (6-8). Tretman je komplementarno multidisciplinarni. Terapija je dugotrajna i potrebna je izuzetna kooperativnost pacijenta i njegovih roditelja. Farmakoterapija ima hijerarhijski pristup, bazalni su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) (ibuprofen, naproksen, diklofenak) uz antacide. Svoje djelovanje temelje na inhibiciji enzima ciklooksige-

naze-1 (COX-1) koji osim svoje uloge u metabolizmu arahidonske kiseline ima i važne fiziološke učinke, kao što su gastrična citoprotekcija, agregacija trombocita, vaskularna hemostaza i održavanje protoka krvi kroz bubrege. COX-1 je medijator fiziološke, a COX-2 patološke produkcije prostaglandina.

Nesteroidni antireumatici inhibiraju obje izoforme ciklooksigenaze, što dovodi do željenog protuupalnog djelovanja, ali i neželjenih nus pojava. Nova generacija nesteroidnih antiupalnih lijekova (NAUL) su specifični inhibitori COX-2 koji razgrađuju arahidonsku kiselinu do prostaglandina. Protuupalni i analgetski učinak im je isti kao kod standardnih NAUL, ali izostaje antiagregacijski na trombocite uz značajno manje gastrointestinalnih nus pojava - u fazi je ispitivanja. Ukoliko se ovim lijekovima u periodu u 3 mjeseca ne postigne zadovoljavajuća klinička ili laboratorijska remisija, njima se dodaju antireumatici koji modificiraju bolest-najčešće se koristi metotrexat (MTX), sedmično uz dodatak folne kiseline (eventulano hydroxychlorquine, sulfasalazin, aurothiomalate, penicilliamin). MTX je analog folne kiseline, koji vežući se za enzim dihidrofolatreduktazu blokira stvaranje reduciranih folata, važnih faktora u nizu staničnih enzimatskih reakcija, u manjim dozama koje se primjenjuju u dječjoj reumatologiji ima protuupalno djelovanje.

Kod rezistentnih formi JIA kao i formi sa nepovoljnim prognostičkim indikatorima (aktivna sistemska bolest, poliartrikularna forma, pozitivan RF i ANA, rana zahvaćenost sitnih zglobova,



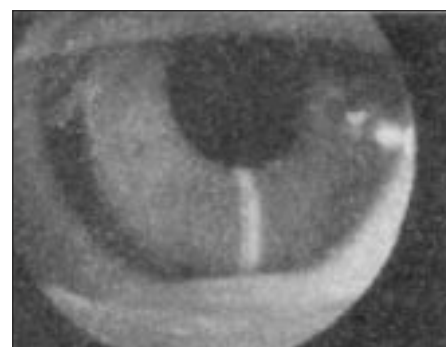
Slika 14.  
Septični artritis gležnja: crvenilo, otok, bol lijevog skočnog zgloba, uz gubitak funkcije

Figure 14  
Septic arthritis of ankle: redness, oedema, pain, loss of function



Slika 15.  
Pauciartikularna forma JIA: efuzija desnog karpusa sa limitiranom fleksijom

Figure 15  
Pauciarticular form of JIA: carpal effusion with limited flexion



Slika 16.  
Slikovni prikaz iridociklitis

Figure 16  
Picture of iridocyclitis



Slika 17.  
Osip oblika leptira

Figure 17  
Butterfly-like rash

subkutani noduli, komplikacije visusa...) u zadnjih 15-ak godina se koristi biološki lijekovi: etanercept, infliximab, koji također spadaju u grupu lijekova koji modificiraju bolest. Ranije često korišteni kortikosteroidi, danas se primjenjuju kod sistemskog artritisa, iridociklitisa i kod tzv."bridge" terapije za brže kliničko poboljšanje dok supstance sa sporim djelovanjem ne preuzmu svoju funkciju. Kortikosteroidi imaju protuupalno i imunosupresivno djelovanje.

Ovi učinci su rezultat inhibicije specifičnih funkcija leukocita, posebno produkcije protuupalnih citokina kao što su tumor nekroza faktor (TNF-alfa), interleukin (IL1 I IL2). Citotoksični lijekovi (azathioprine, cyclosporin) sprečavaju diobu stanice i uzrokuju staničnu smrt, najveći učinak imaju na stanice koje se brzo dijele (T limfociti), djeluju i imunosupresivno. Primjenjuju se kod težih slučajeva reumatskih bolesti kod kojih se drugi lijekovi nisu pokazali efikasnim. Farmakoterapije je jedan od vidova tretmana JIA koji podrazumijeva i istovremeno primjenu ne manje važnog fizikalnog, kirurškog, radnog i psihosocijalnog tretmana, znači tima koji uključuje: pedijatra reumatologa, medicinske sestre, fizikalne i okupacione terapeute, socijalne radnike, pedijatrijske oftalmologe, pedijatrijskog ortopeda (indicirano je i intraartikularno davanje steroida

posebno kod oligoartikularne forme), pedijatrijskog hematologa i gastroenterologa.

Tok i prognoza JIA je individualno varijabilna. Često se navodi i da 80% djece sa JIA dosegne dob odraslog u fazi remisiji. Neki pacijenti sa pauciar-tikularnom formom imaju probleme sa aktivnom bolesti i u adolescentno doba. Pacijenti sa sistemskim oblikom imaju ili puni odgovor na medikamentozni tretman ili razviju poliartikularni tok koji ima tendencu refrakternog na medikamentozni tretman. Većina djece sa pauciar-tikularnom formom demonstrira trajnu remisiju.

#### SISTEMSKI LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

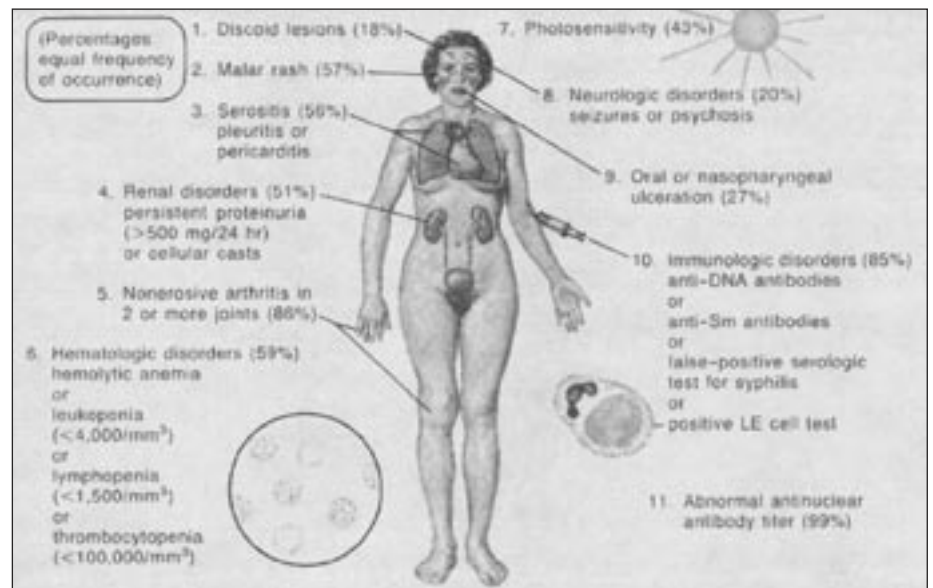
Definicija: kompleksan klinički sindrom karakteriziran inflamacijom multifaktorijelne etiologije.

Američko Udruženje reumatologa (ARA) izdalo je revidirane kriterije (Slika 18) za klasifikaciju SLE 1982 godine:

- malarni osip;
- diskoidni osip;
- fotosenzitivnost;
- oralne ulceracije;

- artritis;
- serozitis (pleuritis ili perikarditis);
- renalna oštećenja (perzistentna proteinurija od  $>0,5g/24h$ );
- neurološka oštećenja (konvulzije ili psihoze);
- hematološka nepravilnost (hemolitička anemija ili leukopenija  $<4,0 \times 10$  na 9/litra u dva ili više navrata, limfopenija  $<1,5 \times 10$  na 9/litra u dva ili više navrata, trombocitopenija  $<100 \times 10$  na 9/litra);
- imunološke nepravilnosti: povišena DNA antitijela, anti Sm antitijela, povišena antifosfolipidna antitijela;
- antinuklearna antitijela (ANA) u povišenom titru. SLE se može dijagnosticirati ako su 4 ili više od 11 kriterija prisutni, bilo serijski ili simultano.

Lupus je 10 do 20 puta češći kod ženskog spola i javlja se u dobi od 15-40 godina starosti. Letargija i zamor uz gubitak težine, nausea i perzistentna limfadenopatija predstavljaju simptome ovog oboljenja. *Muskuloskeletalna bolest*: poliartikularna, često simetrična. Epizodne artralgijske javljaju se kod 90% slučajeva, a oko 50% ima jutarnju ukočenost.



Clinical Symposia, Vol. 39: 2, 1997.

Slika 18.  
Majorni dijagnostički kriteriji SLE

Figure 18  
Major diagnostic criteria for SLE

Intenzivan tendinitis je češći nego sinovitis i vodi ka deformitetima reverzibilne luksacije zglobova bez erozivne bolesti. Avaskularna nekroza se javlja kod 5% do 10% slučajeva, a mijalgija kod 60% pacijenata. *Kožna bolest*: osip oblika leptira nazalnog mosta i malarnih kostiju je klasično opisan i registriran kod 1/3 pacijenata. Također se opisuje fotosenzitivnost, kronična diskoidna lezija, purpura/pete-hije, vaskulitis nokata, hiperpigmentacija, subkutani noduli.

*Kardiovaskularna bolest*: perikardijalna bolest je najčešća komponenta zahvaćenosti srca kod ove bolesti. Većina slučajeva je klinički nijema uz blagi perikarditis. Kada je perikardni izljev prisutan, predstavlja brzo i konstriktivno životno opasno stanje. Kod 15% pacijenata sa lupusom može se razviti klinički miokarditis, koji je definiran tahikardijom, disritmijama, prolongiranim PR intervalima na EKG, kardiomegalijom i kongestivnim srčanim zatajenjem. Sistolički šum, koji nastaje zbog hiperdinamske cirkulacije sekundarno anemiji, je čest nalaz. *Plućna bolest*: s obzirom na tendencu bolesti ka subkliničkoj, rentgenografija i plućni funkcionalni testovi indiciraju veću zahvaćenost nego što je to klinički evidentno. Pleuritis i pleuralni bol je prisutan kod 60% slučajeva (pacijenta ispitati u smislu plućne embolije i antifosfolipidnog sindroma). Pleuralna efuzija je karakteristika koja se nađe kod 1/3 pacijenata, ali je obično mala i nesigifikantna.

Antifosfolipidna antitijela i trombotični događaji se vežu za lupus. *Renalna zahvaćenost*: Esencijalni dio redovnog monitoringa predstavlja evaluacija krvnog tlaka zbog hipertenzije, urina za proteinski nalaz i krvi (serumski kreatinin i urea). U ranom stadiju bolesti vršiti analizu 24 satnog urina zbog proteinurije i klirensa kreatinina uz brzinu glomerularne filtracije i renalne funkcije. Svjetska Zdravstvena organizacija je podijelila renalni lupus u pet kategorija prema nalazu biopsije. Postoje različita mišljenja kada i da li se treba učiniti renalna biopsija. Nefritis se može transformirati iz jednog u drugi tip bolesti i ista biopsija može imati više od jednog histološkog nalaza. Glomeruloskleroza je znak loše prognoze. Uvijek treba imati na umu da i

sama renalna biopsija ima komplikacije. Preporučeno je, iako neuniformno podržano, da se lupus pacijenti sa mikroskopskom hematurijom i/ili proteinurijom uz smanjenu glomerularnu filtraciju, treba razmotriti za renalnu biopsiju.

Sugestija je da se materijal sa biopsije analizira u centrima sa visokim stupnjem iskustva. *Hematopoetska zahvaćenost*: visoka SE je čest nalaz. Normokromna normocitna anemija prisutna je kod 70% pacijenata. Renalno oštećenje, NAUL induciraju gastrično krvarenje, Coombs pozitivan test i mikroangiopatska hemoliza uz aplaziju crvenih krvnih stanica su faktori koji doprinose anemiji. Leukopenija i limfopenija su česte abnormalnosti. Leukocitoza je rijetka i upućuje na infekciju ili steroidnu terapiju. Kronična, nekomplikirana trombocitopenija prisutna je kod 20% pacijenata. Neki pacijenti u početku imaju znake idiopatske trombocitopenije, kasnije praćene drugim manifestacijama lupusa. Antitijela koja reagiraju sa trombocitima otkrivena su kod više od 75% pacijenata. Pacijenti sa SLE mogu imati povećanu sklonost ka krvarenju uz trombotične epizode. Cirkulirajući antikoagulansi (antifosfolipidna antitijela) mogu prolongirati parcijalni trombotoplastin i protrombinsko vrijeme.

Antikoagulansi su nađeni kod 15% pacijenata i usko su vezani sa antikardiolipinskim antitijelima. Trombotična tendencija, koja se odnosi na niske nivoe antitrombina III, deplecija specifičnih antikoagulantnih faktora i moguća inhibicija djelovanje prostaciklina, također može imati ulogu u ovom procesu. Prostaciklin (producira se iz endotelijalnih ćelija) inhibira agregaciju trombocita. Enzimi koji se dobiju iz lokalne anaktivacije kompleksa mogu da vrše agregaciju trombocita, inicirajući trombozu, što je čest nalaz u areama imunih kompleksa-koji su inducirani povredom tkiva. *Bolesti srednjeg živčanog sustava*: variraju od česte migrenozne glavobolje (40%) do psihoza i konvulzija (5-10%). Kod 10% pacijenata razvijena je senzorna periferna neuropatija. EEG nije specifičan i ne preporučuje se. CT je od pomoći u razlikovanju cerebralne infekcije od krvarenja ili opsežnih lezija. MRI i CT nisu specifični, niti dobro koreliraju sa zahvaćenošću CNS-a.

*Antifosfolipidni sindrom i SLE*: Uočena je udruženost između kardiolipinskih antitijela sa lupus antikoagulantnim u SLE. Antikardiolipinska antitijela formiraju dio spektra antifosfolipidnih antitijela, od kojih je dio i lupus antikoagulant. Statistički je pokazana signifikantna udruženost između prisustva ovih antitijela kod lupus pacijenata i slijedećih kliničkih stanja: venskih i arterijalnih tromboza, trombocitopenija, cerebralnih bolesti, plućne hipertenzije. *Celularni imuni defekti*: celularni imuni sistem ima multiple defekte koji su registrirani i in vivo i in vitro testovima. Odgođene hipersenzitivne reakcije, uključujući efektor T stanice sa multiplim bakterijskim i fungalnim antigenima, su smanjene.

In vitro testovi funkcije T stanica primjenom mitogena i miješane leukocitne reakcije (domaćin T stanice inkubirane sa autologima ili alogenim T stanicama) su smanjene. Smanjena formacija interleukina 1 i interleukina 2 može doprinijeti T staničnom hiporeagiraju (12). Aktivnost stanica prirodnih ubojica je inhibirana, naročito tokom perioda egzacerbacije bolesti. Pacijenti sa SLE manifestiraju T limfocitopeniju, naročito za supresor T stanice, kao i za funkcionalne defekte koji doprinose aktivnosti supresor stanica. Antilimfocitna antitijela mogu uzrokovati defekte T stanica putem direktnog citotoksičeta i alteracijom površnih receptora, što rezultira u smanjenom prepoznavanju antigena. *Lijekovima inducirani lupus*: mnogi lijekovi su navedeni kao uzročnici lupusa, a to su: hidralazin, procainamid, isoniazid, kinidin, metildopa, hlormpromazin, a nedavno je priopćen lupus kod pacijenata koji su uzimali minocyclin za tretman akni.

*Neonatalni lupusni sindrom*: djeca majki koja boluju od lupusa transplacentarnim prenosom medijatora bolesti mogu imati prolazne znake bolesti. U serumu se nalaze ANF uz LE fenomen. Ovi laboratorijski znaci nestaju za nekoliko tjedana. Najčešći klinički znak kod takve djece kada su izložena svjetlosti je kožni osip koji odgovara diskoidnom lupusu, a nestaje za nekoliko mjeseci nakon rođenja. Prisutna je i prolazna trombocitopenija zbog prenosa antitijela na trombocite, a u skladu s tim i leukope-

nija i hemolitična anemija. I ovi klinički znaci postupno nestaju. Često se opisuju pojave kompletnog kongenitalnog atrioventrikularnog bloka u novorođenčadi lupusnih majki, koji se može utvrditi in utero. Kod teških slučajeva kompletnog srčanog bloka (češće kod dječaka) postoji indikacija za inserciju električnog stimulatora s ciljem prevencije iznenadne smrti ili srčanog zatajenja. Međutim mnoga djeca sa kompletnim srčanim blokom mogu biti relativno asimptomatska do perioda adolescencije kada započinju sa vježbanjem. U tom periodu mogu imati sinkopu i zahtijevati inserciju pejsmekera.

*Laboratorijski testovi* kod neonatalnog lupus eritematosusa (NLE): prisustvo anti Ro antitijela kod više od 90% pacijenata, elevacija jetrenih enzima, evaluacija ANA, nivoa komplementa (13). Korisna je biopsija kože i kod pacijenata sa NLE ili kutanih lezija kod LE u djetinjstvu. Histološki nalaz: kožna biopsija otkrije dermatitis. Epidermalna atrofija, inflamatorni infiltrati mogu biti tako intenzivni da se histološki prikažu formacije bula.

*Tretman:* opće mjere podrazumijevaju odmor, izbjegavanje stresa, izbjegavanje ekspozicije suncu i sunčevoj svjetlosti primjenom krema faktora +15, topikalnim kortikosteroidima i antimalaričnim agensima. Od teških slučajeva NLE koji pogađa srce rezultat može biti srčano zatajenje ili smrti. Neophodan je pejsmeker. Zahvaćeni zglobovi se tretiraju nesteroidnim antireumaticima, fizioterapijom, niskim dozama kortikosteroida. Renalno, zahvaćenost CNS ili pluća zahtijeva umjerene ili visoke doze kortikosteroida uz ili bez dodataka imunosupresivnih agenasa kao što je metotrexat ili ciklofosamid. *Morbiditet i mortalitet* kod SLE u djetinjstvu zavisi od zahvaćenosti organskih sistema. Ukoliko su zahvaćeni bubrezi, javi se oštećenje bubrega, zahvaćenost kože (pogađa više djevojčice) vodi do stvaranja ožiljnog tkiva.

Prevencija: majkama neonatusa sa NLE, naročito onih sa kongenitalnim srčanim blokom, potreban je pažljiv monitoring narednih trudnoća, naročito između 18-24 NG od strane ginekologa

zbog visoko rizične naredne trudnoće. *Prognoza i preživljavanje:* prognoza djece sa SLE zavisi od zahvaćenih organa. Petogodišnje preživljavanje kod lupusa iznosi do 90%. Kod NLE kožne promjene su ograničene kao i hepatosplenomegalija, iako se smrt može nastupiti zbog hepatitisa.

#### SKLERODERMA

Skleroderma je heterogeno oboljenje koje varira od limitiranog do generaliziranog, nesistemskog do sistemskog i od okolišnog do autoimune reumatske bolesti. Generalizirana skleroderma, sistemski skleroza predominantno pogađa ženski pol i udružena je sa povišenom produkcijom vezivnog tkiva, većinom kolagena, rasprostranjenih mikrovaskularnih oštećenja i inflamacije. Spektar sclerodema i skleroderma sličnih sindroma uključuje:

- Raynaudov fenomen;
- skleroderma (lokalizirana) morphea, linearna i en coup. de. sabre;
- sklerodermi (sistemski) limitirana kutana, difuzna kutana i skleroderma bez skleroderma;
- kemijski inducirana (okolišna, okupaciona, lijekovi);
- sklerodermi slične bolesti-metabolične (inzulin zavisni dijabetes melitus, fenilketonurija, amiloidoza), imunološke, lokalizirane skleroze i visceralne bolesti.

Ne postoji jedan dijagnostički test za sistemsku sklerozu (SScl) iako postoje specifična autoantitijela. Od strane Američkog udruženja reumatologa 1980. godine razvijena su preliminarna kriterija s ciljem razlikovanja autoimunih reumatskih bolesti i identificiranja profila slučajeva. Najviše primjenjivana klasifikacija SScl definira dva područja i to limitirana kutana (lcSScl) i difuzna kutana (dcSScl). Više od 60% slučajeva su limitirane subgrupe, gdje se visceralna zahvaćenost javlja kasnije, nekih 10 do 30 godina nakon početka Raynaudovog fenomena. Termin limitirana kutana se preferira u odnosu na CREST (Calcinosis, Raynaud, Eosophageal dys-

phagia, Sclerodactylia, Telenegnectasia). Fibroza je ključan znak nekoliko bolesti i u SScl je široko zastupljena. Ona nije organ-specifična. Ekscesivna depozicija kolagena i ekstracelularnog matriksa proteina je nađena u koži i internim organima pacijenata sa SScl. Vaskularna ozljeda može biti primaran događaj bilo vazomotorne nestabilnosti ili mirovaskularne intimalne proliferacije i obliteracije sudova (10). Također jedan od faktora može biti i intravaskularna patologija u formi povećane aktivnosti trombocita, rigidnosti crvenih stanica i tromboza. U razvoju skleroderme označeno je nekoliko kemijskih agenasa i to organske kemikalije: vinil klorid, nafta, toksična ulja, parafini i lijekovi: hydroxytryptophan, cocain, cardidopa.

*Skleroderma - lokalizirane* kožne promjene: razlikuju se od sistemske zbog odsustva vazospazma, vaskularnog i organskog oštećenja i distribucije kožnih lezija. *Morphea* može biti "ograničena" sa jednom ili dvije lezije ili "generalizirana". Osip je prisutan (svrbi), eritematozan i progredira do čvrste kože sa hipo ili hiperpigmentacijom i kasnije atrofijom. Ograničeno stanje postupno (unutar 3-5 godina) nestaje i tretman nije potreban. Vrhovi šaka i stopala su pošteđeni, trup i noge su najčešće zahvaćeni. Generalizirana forma može voditi ka kontrakturama, ulceracijama i povremeno malignitetu. Generalizirana morphea može odgovoriti na oralne kortikosteroide, D-penicilamin, metotrexat, interosealni interferon ili cyclosporin. "*Guttata morphea*" je varijanta bolesti sa malim (8 do 10mm) dijametrom, papulama i minimalnom sklerozom koja podsjeća na lichen sklerosus atrophicus. Lezije su lokalizirane na vratu, ramenima i anterirnom zidu grudnog koša. *Linearna scleroderma* se opisuje kao vrsta skleroze sa kožnom distribucijom. Sklerotične aree su lokalizirane preko zglobova. Udružene su sa mekim tkivom i koštanom atrofijom, te defektima rasta. Tretman je sličan kao kod generalizirane morphea. Kod ovih oblika koji se mogu javiti u djetinjstvu, fizioterapija i adekvatne vježbe mogu pomoći da minimiziraju defekta rasta. *En-coupe-de sabre* je linearna skleroza koja uključuje lice ili poglavinu i udružena je sa hemiatrofijom lica. Lezije sli-

če na slonovaču i podsjećaju izgledom na ožiljak od sablje.

*Skleroderma - difuzne promjene kože:* dešavaju se u tri faze: rana, klasična i kasna. U ranom stadiju se ne moraju javiti edemi na rukama i stopalima, najčešće se javljaju ujutro i udruženi sa Raynaudovim fenomenom. Koža postaje zategnuta, epiderm tanji, rast kose prestaje i promjene na koži u smislu skleroderme postaju izraženije. Kada su limitirane na samo prste, primjeni se termin sklerodaktilija. Klasične promjene ostaju statične godinama. Zategnuta hipo ili hiperpigmentisana koža zahvata proksimalni dio lakta, koljena ili klavikule. Kasna faza se može proširiti bilo kada. Koža trupa i ekstremiteta postaje meka. Međutim, promjene na rukama se rijetko razriješe i one nastavljaju pokazivati razaranje fibroze i kontrakture. Tokom ove faze bolesti, mogu se javiti ulkusi, tele-nagijektazije i kalcinoze.

*Raynaudov fenomen:* ukupna prevalencija je između 3 i 10% populacije širom svijeta, varijacije zavise od klime, boje kože i etničkog porijekla. Klasični simptomi su epizodično bljedilo prstiju praćeno sufuzijom i/ili bolom sa osjećajem svrbeža. Posljednji stupanj crvenila je reaktivna hiperemija. Simptomi mogu sugerirati sekundarni Raynaud, uključuju početak kod mlađih osoba ili preko 45 godina, prisutni su tokom cijele godine u vidu digitalnih ulceracija i asimetričnih promjena. Antinuklearna antitijela treba detektirati. U nekim centrima se radi kapilaroskopija i ima visoku prediktivnu moć za otkrivanje onih pacijenata koji mogu razviti SScl.

*Gastrointestinalni sistem:* najčešće je zahvaćeni sistem kod SScl. Više od 90% pacijenata sa lcSScl i dcSScl razvije ezofagealnu hipomobilnost, a više od 50% pacijenata sa lcSScl ima težak oblik bolesti. U ranom stadiju se javljaju neuralne disfunkcije, a većina pacijenata je bez simptoma. Prokinetski lijekovi (metoklopramid) mogu pomoći. Sa progresijom bolesti od loše kontraktilnosti do fibroze i atrofije, ovi agensi su neefikasni. Mnogi pacijenti razviju refluksni ezofagitis. Od pomoći su savjeti i smislu držanja glave na krevetu, uzimanja češćih, ali manjih obroka, izbjegavanja

kratkih obroka noću. Pacijenti treba da izbjegavaju NSAR i nifedipine, često zahtijevaju H2 blokere ili inhibitore protonske pumpe (2). Bolesti tankog crijeva sa hipomobilnošću vode do gubitka težine i malabsorpcije. Pankreatična insuficijencija i bilijarna ciroza zahtijeva suplementarnu ishranu. Atonija i hipomobilnost rektuma i sigmoidnog kolona uzrokuje, konstipaciju i inkontinenciju.

*Plućne bolesti:* Glavne kliničke manifestacije su fibrozni alveolitis i plućna vaskularna bolest. Manje česta stanja su: aspiraciona pneumonija, lijekovima inducirana pneumonitis, spontani pneumotorax. Intersticijalne plućne bolesti razvijaju se pod muklo i uspostavljenju fibrozu nije moguće tretirati. Zbog toga je od vitalnog značaja rana dijagnoza. Većina centara tretira aktivnu bolest oralnim kortikosteroidima, oralno ili iv ciklofosfamidom. Udisajno monodifuzni test je abnormalan kod 70% ranih slučajeva, a plućni volumeni su često reducirani. U slučaju nižih vrijednosti ovog testa i normalnog plućnog volumena, kliničar treba razmisliti o plućnoj hipertenziji. Visoko rezolutni CT sken igra glavnu ulogu u otkrivanju i praćenju intersticijalne plućne bolesti.

*Renalna bolest:* renalna bolest predstavlja glavnu po život opasnu komplikaciju SScl. Može se tretirati. Prognoza je bolja, ako je tretman započet na vrijeme. Epitelijalna i endotelijalna oštećenja se javljaju ranije nego su klinički otkrivena. Najkarakterističniji oblik zahvaćenosti je renalna hipertenzivna kriza koja se javlja kod SScl unutar prvih 5 godina od početka bolesti. Kod visoko rizičnih pacijenata incidenca iznosi do 20% i udružena je sa mikroangiopatskom hemolitičnom anemijom, encefalopatijom i konvulzijama. Postoji i oblik kod koga je smanjena redukcija brzine glomerularne filtracije praćena proteinurijom. Ovo stanje vjerovatno odražava benigniji vaskularni i fibrozni proces. Hipertenziju treba tretirati angiotenzin konvertnim enzimskim inhibitorima (ACE-1) i blokatorima kalcijumovih kanala. Kod mikrovaskularnih lezija promjenjuje se iv prostacyclin. Dijaliza može biti neophodna, razmotriti i transplantaciju bubrega.

*Muskuloskeletalna zahvaćenost:* jutarnja ukočenost i artralgie najčešće aficiraju zglobove ispod zahvaćene kože (šake, laktovi, ramena). Blagi miozitis je obično udruženo sa umjereno povećanim vrijednostima nivoa kreatin fosfokinaze (CPK). Zahvaćenost sinovije kod JIA i skleroderme površinski je slična. Objektivne bolesti su udružene sa sinovijalnim edemom i infiltracijom plazma stanica i limfocita koji progrediraju do fibroznog stadija, ali destrukcija hrskavice koja je karakteristična za RA, se ne javlja kod skleroderme. Mišići mogu biti zahvaćeni intersticijalnom fibrozom, fokalnim inflamatornim infiltratima i atrofijom mišićnih fibri. *Laboratorijski nalazi:* poliklonalna hipergamaglobulinemija naročito udružena sa Sjogrenovim sindromom je česta.

*Terapija:* trenutno ne postoji terapija koja može uvesti pacijenta u kompletnu remisiju. Evaluacija tretmana je ekstremno teška imajući u vidu heterogenost i kompleksnost kao i čestu epizodičnu prirodu bolesti. D penicilamin i colchicine su se primjenjivali mnogo godina kod pacijenata sa difuzno aktivnom kožnom bolesti. Nove potentne antifibrotične terapije mogu se primjeniti putem anti-citokin antitijela. Oni blokiraju fibroblastnu aktivaciju ili putem antagonista/gen translokacije utiču na pre i post translacionu modifikaciju kolagena. Oba, i antimetaboliti i imunomodulatorni agensi (cyclosporin, mtx, cyclophosphamide) primjenjivali su se u ranom toku bolesti. Pristup difuznoj kutanoj sistemskoj sklerozi podrazumijeva: anamnezu uz fizikalni pregled, autoantitijelni profil može identificirati lošu prognozu. Procjena zahvaćenosti visecra treba se uspostaviti bazičnim ispitivanjem: uree i elektrolita, klirens kreatinina i urinarni protein, ezofagusni motilitet, rentgenogram ruku i grudi, EKG, Doppler ehokardiografija i visokorezolutni CT plućni sken. Limitirana kutana sistemska skleroza: fizikalni nalaz je od dijagnostičke važnosti. Ispitivanja su ona navedena za difuznu sklerozu, tretman je većinom simptomatski, koncentriran na vaskularne (Raynaudov fenomen i plućnu hipertenziju) i gastrointestinalne bolesti uz godišnji kontrolni pregled.

## SJOGREN SYNDROM

Trijada: xerostomija (suha usta), keratokonjunktivitis sicca (suhe oči) i reumatske bolesti čine Sjogrenov sindrom. Xerostomia i keratokonjunktivitis sami čine "sicca sindrom". Sjogren sindrom predstavlja sporo progresivno inflamatorno oboljenje egzokrinih žlijezda. Sjogren je 1933. godine opisao udruženost reumatskih bolesti sa suhoćom mukoznih membrana. Ova suhoća je udružena sa limfocitnom infiltracijom pljuvačnih, lakrimalnih i drugih egzokrinih žlijezda, i naziva se sicca sindrom ili autoimuna egzokrinopatija. Kada se javi sicca sindrom sa bolestima kao što je reumatoidni artritis ili lupus onda je to jasno sekundarni Sjogrenov sindrom (9, 10). Sicca sindrom u odsustvu reumatskih sindroma se odnosi na primaran Sjogrenov sindrom.

Pacijenti sa sicca sindromom udruženi sa reumatoidnim arthritismom (erozivni sinovitis) moguće je da nose HLA DR4 za reumatoidni artritis. Kada su udruženi sa lupusom ili izolirani pacijenti moguće je da nose DR3 i također autoantitijela za antigene Ro i La. Ro pozitivan Sjogrenov sindrom može biti udružen sa hipergamaglobulinemijom i posljedičnim purpurnim lezijama na nogama. Postoji i udruženost sa limfoproliferacijom i u malom broju slučajeva B staničnog limfoma. Djeca majki sa anti Ro antitijelima mogu imati kongenitalni srčani blok. Izgleda da limfocitna infiltracija egzokrinih žlijezda može biti inducirana kao dio sistemskih efekata malih imunih kompleksa kod reumatoidnog artritisa ili kroz odvojene mehanizme koji uključuju antitijela na Ro ili odnosno nuklearne antigene. Anti Ro antitijela su skoro vjerojatno odgovorna za neonatalni srčani blok i moguće odgovorna za limfocitnu funkciju. *Patofiziologija*: karakteristična abnormalnost nađena biopsijom u lakrimalnim ili pljuvačnim žlijezdama je limfocitna infiltracija glandularnih lobusa. Predominatne ćelije su CD4 T ćelije. Češća je bolest kod ženskog spola (9:1). Relativno je rijedak u djetinjstvu, pik incidence je oko 4 odnosno 5 desetljeća života.

*Simptomi*: muskuloskeletni: artralgi-je, jutarnja ukočenost, mialigije, mišićna

slabost, kutane: Raynaudov fenomen, netrombocitna purpura donjih eskermiteta, naznačena vaginalna i kutana suhoća, gastrointestinalni simptomi: disfagija, nausea, epigastrični bol, primarna bilijarna ciroza, plućne: dispnea zbog blage interstinalne bolesti, suh kašalj. *Fizikalan nalaz* otkrije: uvećane žlijezde, kornealnu ulceraciju, limfadenopatiju, vaskulitis, artritis. Uzroci: seksualni hormoni: predominantnost ženskog spola je evidentna što sugerira da seksualni hormoni igraju ulogu u modeliranju autoimunog odgovora. Genetski: udruženost nekih HLA sugerira da genetski faktori igraju ulogu u patogenezi Sjogrenovog sindroma, okolišni faktori: EBVse otkrije u pljuvačnim žlijezdama tokom primarne infekcije i ostaje latentan u tim organima. Prisustvo anti Ro anti La antitijela je udruženo sa ranim početkom bolesti, dužim trajanjem i više ekstraglandularnim manifestacijama primarnog Sjogrenovog sindroma. In situ dokaz sugerira da inflamatorni citokini, interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) i tumor nekroze faktor (TNF) se produciraju u pljuvačnim žlijezdama. Oni su nađeni u infiltrirajućim limfocitima kao i epitelijalnim ćelijama.

*Laboratorijske studije* otkriju blagu anemiju sa leukopenijom, povišenu SE, CRP normalan, hipergamaglobulinemija IgG kod 80% pacijenata, ANA i RF povišeni, anti Ro i anti La antitijela. *Slikovne tehnike*: sijalografija: senzitivna i specifična radiografska tehnika za dokazivanje prisustva sijalektazija, MRI: za vizualizaciju glandularnog parenhima. Daljne procedure: biopsija pljuvačne žlijezde uz histološki nalaz. *Tretman*: kseostomija

(stimulacija pljuvačke sa pilokarpinom, umjetna pljuvačka), oralna higijena, kirurški tretman, konsultacije: oftalmologa, stomatologa, kirurga, reumatologa, nutricioniste.

## POLYMIOSITIS/DERMATOMYOSITIS

Polimiositis (PM) i dermatomiositis (DM) su najčešće forme idiopatske inflamatorne miopatije. Odnos ženskog prema muškom spolu = 2:1.

Modifikacija Bohan i Petersonove klasifikacije iz 1975. još je u primjeni:

- primarni idiopatski PM;
- primarni idiopatski DM;
- jedan ili dva navedenih uz malignitet;
- juvenilni poli (dermato)miositis;
- prekrivanje simptoma sa drugim autoimunim bolestima;
- uključujući tjelesni miopsitis;
- rijetki miositis-granulomotasa, eozinoflni, fokalni i orbitalni.

Da bi se dijagnoza postavila potrebno je ispuniti kriterije po Bohanu i Peteru; uz dodatak osipa, tri od ostalih četiri kriterija treba ispuniti za dijagnozu DM.

Kriteriji za dijagnozu: opća slabost pacijenta, simetrija proksimalne mišićne slabosti koja se razvija tjednima/mjesecima, povišeni serumski enzimi, CK i aldolaza, tipični elektromiografski nalaz-miopatski potencijali, tipičan nalaz mišićne biopsije, dermatološke karakteristike DM.

Tablica 2.

*Bohanova i Petersova kriterija za dijagnozu juvenilnog DM/PM*

Table 2

*Bohan's and Peter's criteria for diagnosis of juvenile DM/PM*

Karakteristike	DM	PM
Karakterističan raš	+	-
Simetrična proksimalna slabost u odsustvu drugih reumatskih/endokrinih bolesti	+	+
Povišeni mišićni enzimi	+	+
Mišićna histopatologija	+	+
Elektromiografske promjene inflamacije	+	+

## Kliničke karakteristike PM/DM

*Miozitis:* mišićna slabost je glavni simptom oba stanja. Slabost je obično simetrična i difuzna, zahvata proksimalne mišiće vrata, ramena, trupa kukova i naktoljenica kao i mišiće donjih ekstremiteta. Mišići lica i očiju također mogu biti zahvaćeni. Kratkoća daha je posljedica dijafragmalne slabosti. mijalgija se javi kod 50% slučajeva.

*Kutana bolest:* osip kod DM obično prethodi slabost sedmicama i mjesecima. Eritematozne promjene ili plakovi ili makularna područja izražena su na metakarpofalangealnim i proksimalnim interfalangealnim zglobovima. Makularna erupcija može zahvatiti grudi, vrat, ramena i ekstremitete, lice i poglavinu. Kalcinoza, kutani vaskulitis i ulceracije su česte kod juvenilnog DM. Dermatomiositis (DM) je karakterističan po promjenama u malim krvnim žilama mnogih organa sa dilatacijom i rupturom kapilarnog korita. Promjene su slične onim kod sistemske skleroze. Miozitis se predstavlja slabošću, bolom, otokom. Slabost inflamatornih mišića ima tendenciju ka generalizaciji i simetričnosti sa različitim dominantnošću. Aficirani mišići su bolni i nježni. U akutnoj fazi postoji otok mišića, a bol se javi kod reumatske polimialgije. Ljubičasta prebojenost očnih kapaka uz lila prebojenost koštanih dijelova, su karakteristike dermatomiositisa. Osip se javi bez zahvaćenosti mišića. Može biti udružen sa subkutanom kalcinozom. Inflamatorna mišića bolest je udružena sa nizom autoantitijela na proteine uključene u gensku transkripciju i ribosomalnu funkciju. *Malignitet:* studije sugeriraju umjeren porast maligniteta unutar 1 do 2 godine od početka DM (14).

*Sistemske manifestacije PM/DM:* opće: zamor, gubitak težine, temperatura, Raynadov fenomen. Plućne: aspiraciona pneumonija, ventilatorna insuficijencija, intersticijalna fibroza, plućni vaskulitis. GIT: ezofagealna disfagija, krikofaringealna disfunkcija. Kardijalne: kardiomiopatija, perikardijalna efuzija, srčani blokovi, disritmije. Skeletne: atrofija, deformiteti. Renalne: rijetke, mioglobinurija. *Pretrage:* Nivoi mišićnih enzima. Serumski nivo CK koji se oslobađa iz oštećenog mišića je od koristi u

dijagnozi i monitoringu bolesti. Uzroci povišene CK: prolongirane vježbe, mišićna trauma, bolesti koje aficiraju mišiće, distrofija, miokardna infarkcija, lijekovi (barbiturati, morfin, diazepam), metaboličke abnormalnosti (hipotireoidizam, hipokalemija, ketoacidoza, renalno oštećenje), normalne varijante, etničke grupe, povećana mišićna masa.

*Autoantitijela:* visoka ANA i miozitis specifična autoantitijela favorizuju PM/DM u odnosu na druge miopatije. Elektromiografija: može demonstrirati miopatski proces i pomoći u isključenju drugih neuropatija i određenih miopatija. *Diferencijalna dijagnoza:*

- infektivne bolesti: virusne (rota virus, adenovirus, influenza, hepatitis B, c), bakterijske (polimiositis, lyme bolest, tbc), protozoe (toxoplasmosis, trypanosomiasis), parazitarne (trichinosis), fungalne (candida), idiopatske (miositis inklusivnih tijela, autoimune reumatske bolesti);
- druge miopatije: distrofije i kongenitalne miopatije, deficijencije enzima i bolesti odlaganja masti, kalcinoze, motor neuronska bolest, mijastenija gravis, hipokalcemija, hipokalemija;
- lijekovima inducirane miopatije: D-penicilamin, cimetidin, kolhicin, ciklosporin, vinkristin, NSAR; i dr.

*Pretrage:* slikovne: MR (identifikacija area mišićne inflamacije). Mišićna biopsija, drugi laboratorijski testovi: povećana SE kod više od 50% slučajeva, CRP nije specifičan, povećani gama globulin, komplement je obično normalan, potrebna je i serijska spirometrija zbog slabosti respiratornih mišića.

*Tretman:* oralni kortikosteroidi, uz kombinaciju kortikosteroida i imunosupresiva. Dokazan je i pozitivan trend efikasnosti aplikacije iv gamaglobulina. Tretman inflamatornih mišićnih bolesti se vrši u specijaliziranim centrima. Kombinirana medikamentozna terapija uz fizioterapiju je neophodna u ranom stadiju bolesti. Ako postoji histološki dokaz inflamacije u mišićnoj biopsiji, tada se ordinira mtx. Ciklophasphamid ili cyclosporin je rezerviran za teški miositis sa vaskulitisom ili disfagijom.

## POLIARTERITIS NODOSA

Poliarteritis nodosa (PAN) češće zahvaća muškarce uzrasta 40 do 60 godina, dok je po definiciji infantilni nodosni polyarteritis karakterističan za mušku dojenčad. Infantilni poliarteritis nodosa (IPAN) je rijetka i često letalna inflamatorna bolest malih i srednjih muskularnih arterija. Zahvata najčešće bubrege, zglobove, mišiće, periferne nerve, GI trakt i kožu. *Prezentacije bolesti:* nespecifični simptomi, povišena temperatura, anoreksija, malaksalost, gubitak težine, abdominalan bol. Kliničke manifestacije su odraz zahvaćenih organskih sistema: bubrege, srca, GI trakta, nervnog sistema, kože, testisa, muskuloskeletnog sistema. *Uzrok:* nije poznat. Od kada je Kawasaki prvi opisao akutni febrilni limfonodularni sindrom u djetinjstvu, naučnici su nastojali bolest povezati sa infektivnim agensima ili antigenima. Postoje navodi da je PAN bolest imunih kompleksa (2). *Laboratorijske studije* uključuju: KKS, analizu urina, enzima, SE, ANA, RF, imunoglobulinski kvantitativni status, testove za cirkulirajuće imune komplekse, kulture. *Slikovne studije:* rentgenogram, ehokardiogram, arteriografija, CT i MRI. Standardni *tretman* uključuje: imunoglobuline, NAUL, kortikosteroidi, citotoksične lijekove, eventualno terapiju plazmom, sa ili bez hemodijalize.

## ANKILOZIRAJUĆI SPONDILITIS

Ankilozirajući spondilitis je kronična progresivna inflamatorna bolest sakroilijačnih zglobova, malih zglobova kičme, kao i velikih perifernih zglobova i mekih tkiva koji okružuju zglobove. Vršak zahvaćenosti je oko 3. ili 4. dekada muškaraca. Može biti udružen sa psorijazom, ulcerativnim kolitisom, regionalnim enteritisom. RF se ne dokaže, ali je kod 95% pacijenata HLA B27 prisutan (10). Juvenilni ankilozirajući spondilitis se manifestira zglobnim artritisom donjih velikih zglobova (koljena i gležnjevi) sa ranim početkom bolesti. Razlikuje se od adultnog po destrukciji kuka zgloba i kasnom razvoju aksijalnih simptoma. Češći je kod dječaka i u 50% slučajeva razvije AS u adultnoj dobi. Princip *terapije:* fizioterapija, NSAR, intraartikularno kortikosteroidi, u prisustvu signifikantne aksijalne bolesti, poliartritis

ili perzistentne oligoartropatije, može se započeti terapija sulfasalazinom.

#### LITERATURA

1. Cassidy TJ, Petty ER. Textbook of Pediatric Rheumatology, 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001.
2. Dinarević S. Dječija reumatologija, Sarajevo, SaVart, 2004.
3. Petty Er, Cassidy TJ. The Juvenile Idiopathic Arthritides. In: Cassidy Petty Textbook of Pediatric Rheumatology, 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001; 214-8.
4. Malčić I. Reumatske bolesti. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija, šesto, izmjenjeno i dopunjeno izdanje. Školska knjiga Zagreb, 2000; 559-71.
5. Martin K, Woo P: The Juvenile Idiopathic Arthritides. In: Adolescent Rheumatology edited by Isenberg D, Miller JJ, Martine Dintiz. London 1999; 71-94.
6. Ilowite TN. Current Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. J. Pediatr. 2002; 109-14.
7. Moreland LW, Schiff MH, Baumgaertner SW, et al: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Am Intern Med. 1999; 130: 478-86.
8. Wallace CA: The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1998; 41: 381-91.
9. Mardešić D. Pedijatrija, Sedmo, dopunjeno izdanje. Školska knjiga, Zagreb 2003.
10. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Philadelphia, W.B. Saunders comp. 2003.
11. Zergollern Lj i sur. Pedijatrija, Naprijed, Zagreb, 1994.
12. Arnett FC, Reveille JD: Genetics of systemic lupus erythematosus. Rheum. Dis Clin North Am, 1992; 18: 865.
13. Gedalia A, Molina JE, Garcia CO et al: Anti-cardiolipin antibodies in childhood rheumatic disease, Lupus, 1998; 7: 551.
14. Huber AM, Lang B, LeBlanc CM et al: Medium and long-term functional outcomes in a multicentric cohort of children with juvenile dermatomyositis, Arthritis Rheum, 2000; 43: 541-9.

#### Summary

#### AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES

S. Mesihović-Dinarević

*Paediatric rheumatology, wide in differential diagnosis, represents a real challenge for physician/practitioner-paediatrician. This is relatively young subspecialty which includes a spectrum of mainly autoimmune systemic diseases. Autoimmune disease are those in whom the cause lays in the reaction of immunological system against tissues antigens of an own organism. In the last decade certain therapeutical strategies have changed and a new guidelines have been introduced in paediatric rheumatology. Having in mind that medicine is a dynamic process, the informations have to be as much as possible actual with the aim to be of value for patient's care and treatment. In this article a fresh review of this complex field of autoimmune rheumatic disease is given with update etiopathogenesis, diagnostic and therapeutical criteria of whole spectrum of diseases: juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, polymyositis/dermatomyositis, polyarthritits, ankylosing spondylitis and Sjogren syndrome.*

Descriptors: PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY, AUTOIMMUNE DISEASE