

ORIGINAL PAPERS

Diferential Diagnosis Of Juvenile Idiopathic Arthritis

CURRENT PROBLEM

Antitopoisomerase I Antibodies In Systemic Connective Tissue Diseases

Reiter's Syndrome - Reactive Arthritis.

XXIX NATIONAL MEETING ON RHEUMATIC DISEASES IN
CHILDREN SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Etiopatogenetic Dilemas In Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Clinical Picture, Outcome And Prognosis Patients With Systemic Onset
Juvenile Idiopathic Arthritis

Laboratory Findings In Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis:
Access To Differential Diagnosis

The Role Of Imaging Methods In Diagnosis Of Systemic Form Of
Juvenile Idiopathic Arthritis

Pharmacological Treatment Of Systemic Onset Juvenile
Idiopathic Arthritis

The Rehabilitation Of The Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

ORIGINALNI ČLANCI

Diferencijalna dijagnoza juvenilnog idiopatskog artritisa

AKTUELNI PROBLEMI

Antitela na topoizomerazi I u sistemskim bolestima vezivnog tkiva

Reiterov sindrom-reaktivni artritis.

XXIX REPUBLIČKO SAVETOVANJE O DEČJIM REUMATSKIM BOLESTIMA
SYSTEMSKI OBLIK JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

Etiopatogenetske dileme u sistemskom obliku juvenilnog
idiopatskog artritisa

Klinička slika, tok i prognoza sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa

Laboratorijska ispitivanja u sistemskom obliku juvenilnog idiopatskog artritisa

Metode vizualizacije u sistemskom obliku juvenilnog idiopatskog artritisa

Medikamentno lečenje dece sa sistemskim oblikom juvenilnog
idiopatskog artritisa

Fizikalna terapija i rehabilitacija dece sa sistemskim oblikom juvenilnog
idiopatskog artritisa

Acta rheumatologica Belgradensia

Godište 35 Broj 1-2 2005.

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

Vlasnik i izdavač časopisa Institut za reumatologiju u Beogradu

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

prof. dr Nemanja Damjanov

POMOĆNICI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA

ass. dr Goran Radunović

mr. sci dr Slavica Prodanović

mr sci dr Predrag Ostojić

Tehnički urednik

Gordana Ristanović

UREĐIVAČKI ODBOR

prim.dr M. Budimir (Beograd), prof. dr B. Bobić (Novi Sad), NS. dr sci S. Branković (Beograd),
ass dr M. Bukilica (Beograd), prof. dr H. Vlajinac (Beograd), doc. dr N.Vujasinović-Stupar (Beograd),
prof. dr M. Dimitrijević (Beograd), prof. dr A.Dimić (Niška Banja), prof. dr M. Drezgić (Beograd), NS
prim.dr sci Đ. Kerimović - Morina (Beograd), NS prim. dr Vladimir Mirčetić, prof. dr V. Mladenović
(Beograd), prof. dr M. Mostarica (Beograd), prof. dr R. Petrović (Beograd), prof. dr N. Pilipović,
(Beograd), prof. dr M. Popović (Beograd), doc. dr M. Radak - Perović (Beograd), prim. dr M. Roganović
(Beograd), prof. dr A. Stanković (Niška Banja), prof. dr R. Stojanović (Beograd)

ADRESA UREDNIŠTVA

Acta rheumatologica Belgradensia,

Institut za reumatologiju

Resavka 69, Beograd, 11000

U finansiranju časopisa učestvuje
Ministarstvo za razvoj, nauku i tehnologiju Republike Srbije

ORIGINALNI ČLANCI

Institut za reumatologiju Beograd

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA GORDANA SUŠIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešće zapaljensko reumatsko oboljenje dečjeg uzrasta. Ukoliko se artritis javi kod deteta pre 16. rođendana i traje najmanje 6 nedelja tada može da se postavi dijagnoza JIA, ali je prethodno potrebno isključiti sva druga oboljenja kod kojih se artritis javlja kao deo kliničke slike. Spisak ovih oboljenja i stanja je izuzetno veliki, te u diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir: infektivne bolesti i septična stanja, maligne bolesti, pre svega leukoze i limfomi, sistemske bolesti vezivnog tkiva (sistemski eritemski lupus, dermatomiozitis, vaskulitisni sindromi-najčešće Kavasakijeva bolest i Henoch-Schönlein purpura), serumska bolest, inflamacijske bolesti creva (M. Crohn i ulcerozni kolitis), reumatska groznica, hereditarne bolesti sa periodičnim febrilnim stanjem praćene multisistemskim manifestacijama, reaktivni artritis, lajmski artritis, juvenilni ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis i dr. Monoartritis predstavlja najveći diferencijalno-dijagnostički problem u reumatologiji. Neophodno je isključiti pre svega septični artritis, zatim artritis tuberkulozne etiologije. Takođe dolaze u obzir traumatske povrede i hemartros, maligni tumori kostiju i zglobova, benigni tumori kosti i mekih tkiva i različita ortopedska stanja. Ovako široka lepeza različitih entiteta čini da se do dijagnoze JIA dolazi praktično isključivanjem svih nabrojanih bolesti i stanja.

Ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, diferencijalna dijagnoza

Acta rheum Belgrad 2005;35(1-2):

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešće zapaljensko reumatsko oboljenje dečjeg uzrasta. Pod artritisom se podrazumeva otok zgloba i najmanje dva od sledećih simptoma: bol na palpaciju i/ili pri pokretu pri čemu je isključen mehanički uzrok, lokalna toplota i ograničen obim pokreta. Ukoliko se artritis javi kod deteta pre njegovog 16. rođendana i traje najmanje 6 nedelja tada možemo prihvatiti da se radi o JIA (1).

Izuzetno je važno da se prethodno isključe sva druga oboljenja gde se artritis javlja kao deo kliničke slike. Artritis se sreće u mnogim zapaljenskim reumatskim bolestima i velikom broju nereumatskih stanja kod dece (hematološka, maligna, infektivna, ortopedska)(2). Spisak ovih oboljenja i stanja je izuzetno veliki, ali će u ovom tekstu biti ograničen na bolesti koje diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir u slučaju sistemskog, poliartikularnog i oligoartikularnog odnosno monoartikularnog oblika JIA.

Nejasno febrilno stanje u pedijatriji često predstavlja veliki diferencijalno-dijagnostički problem. Dijagnozu sistemskog JIA uglavnom postavljamo *isključivanjem svih drugih bolesti istanja kod kojih se artritis sreće kao deo kliničke slike*, jer ne postoji ni jedan siguran, patognomoničan znak koji bi pomogao da se sa sigurnošću tvrdi da se upravo radi o ovoj bolesti. Posebno je to problem na početku bolesti, kada je prisutna samo visoka temperatura intermitentnog tipa uz ospu, dok se artritis još nije ispoljio.

Najpre je potrebno isključiti infektivna i septična stanja izazvana različitim vrstama bakterija. Pri tome će svakako pomoći hemokultura, pregled krvne slike i leukocitarna formula. Treba skrenuti pažnju da je tip temperaturne krivulje kod infektivnih stanja značajno različit od JIA. Temperatura je tipa kontinue, loše stanje bolesnika se održava, dok deca sa JIA van epizoda febrilnosti deluju potpuno zdravo. Virusne infekcije, posebno su osipne groznice praćene febrilnošću, ospom i artritisom koji je uglavnom akutnog toka i završava se *restitutio ad integrum* bez sekvela. Tu su pre svega infekcije koje izazivaju virus rubele, parvo virus B19, Epstein-Barr virus tj. infektivna mononukleoza, herpes virusi, virus varicella-zoster, virus hepatitisa B koji može da bude ozbiljan diferencijalno dijagnostički problem

u fazi pre pojave ikterusa. U retkim slučajevima artritis prolaznog toka može se javiti i nakon vakcinacije protiv hepatitisa B i protiv rubele (3).

Mogućnost da se radi o sistemskoj neoplazmi uvek mora da se uzme u razmatranje kada postoji nejasno febrilno stanje i artritis ili češće artralgijske, posebno kada klinički nalaz ne odgovara objektivnom nalazu kod bolesnika, odnosno kada su tegobe naglašene. Mišićnoskeletni bol je često prisutan kod dece sa leukozom, limfomom ili neuroblastomom. Ponekad bol u zglobovima, češće u kostima nejasne lokalizacije, posebno noću, može da bude jedini znak uz konstitucionalne simptome (febrilnost, malakslost, anoreksija, gubitak u telesnoj težini) koji nedeljama i mesecima prethode jasnim kliničkim manifestacijama maligne bolesti. Dešava se da ni punkcija kostne srži, koja je ključna za postavljanje dijagnoze, ne može da pruži pravi odgovor, te se praktično kod 50% ovakvih bolesnika kasni sa postavljanjem dijagnoze maligne bolesti. Od koristi mogu biti i radiološka dijagnostika i metode vizualizacije (kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonancija). Veoma je važno da se dijagnoza malignog procesa isključi sa sigurnošću pre uvođenja glikokortikoidne terapije (4).

Sistemske bolesti vezivnog tkiva (SBVT) u početku mogu da liče na JIA, posebno sistemski eritemski lupus (SEL) koji kod dece, za razliku od odraslih, ima burniji početak. Međutim tipične mukokutane promene (fotosenzitivni raš leptiraste distribucije na licu, enantem na nepcu), hematološke promene (leukocitopenija, trombocitopenija, hemolizna anemija), imunološki testovi (pozitivna antinukleusna antitela- ANA, pozitivna anti DNK antitela, prisustvo Le ćelija) kriterijumi su za SEL. Juvenilni dermatomiozitis (JDM) ponekad može da bude diferencijalno-dijagnostički problem. Tipična fotosenzitivna osipa lokalizovana periorbitalno i makulopapulozne promene iznad metakarpofalangealnih zglobova (Gottronove papule) uz slabost proksimalne muskulature ukazuju na JDM. Od vaskulitisnih sindroma *M. Kawasaki*, *purpura Henoch-Schönlein* i mnogo ređi *polyarteritis nodosa* mogu da liče na JIA. Rani početak sarkoidoze kod dece uzrasta 4-5 godina ima multisistemsku kliničku prezentaciju sa ospom nespefičnog tipa, uveitisom i artritisom bez prisustva tipičnih plućnih manifestacija, koje su karakteristične za sarkoidozu kod adolescenata i odraslih bolesnika. Fuziformni otok prstiju šaka kod malog deteta može da pobudi sumnju na sarkoidozu, koju biopsija sinovije može da potvrdi (5).

Neke od bolesti posredovane imunskim kompleksima koje su posledica ekspozicije antigenu (lekovi, mikroorganizmi) česti su uzroci artritisa u detinjstvu. Ospa je uglavnom urtikarijalna, purpurična ili u formi palpabilnih nodula, uz febrilnost i prolazni artritis kolena, ručja i skočnih zglobova tipična su klinička prezentacija ovih stanja.

Inflamatorne bolesti creva (*M. Crohn* i ulcerozni kolitis) treba uzeti u razmatranje kao diferencijalnu dijagnozu, posebno ako nema karakterističnih digestivnih simptoma (hemoragična dijareja). Anoreksija, gubitak u telesnoj težini, anemija, zaostajanje u rastu i rekurentni bol u abdomenu, tipični su za ova stanja. Artritis je lokalizovan uglavnom na velikim zglobovima donjih ekstremiteta. *Pyoderma gangrenosum* i *erythema nodosum* su karakteristične kožne promene u inflamatornim bolestima creva (6).

Reumatska groznica (RG) se smatra reaktivnim artritisom koji izaziva prethodna infekcija ždrela beta hemolitičkim streptokokom grupe A (BHSA). Mora uzeti u obzir kao diferencijalna dijagnoza i u drugim SBVT. Migratorni artritis velikih zglobova, karditis, ili horeja, ređe supkutani noduli i *erythema marginatum* tipična su obeležja ove bolesti. Podatak o prethodnoj streptokoknoj infekciji uz povišen titar antistreptolizinskih antitela pomažu u postavljanju dijagnoze. Zbog ozbiljnih oštećenja koje ova bolest, ukoliko se ne leči prethodna infekcija i spreče recidivi, može da ostavi na srčanim zaliscima, veoma je važno blagovremeno započeti lečenje i profilaksu kasnijih recidiva adekvatnom antibiotskom terapijom (7).

Postoji i velika grupa hroničnih inflamatornih oboljenja koje karakterišu multisistemski simptomatologija i periodično febrilno stanje i koje ponekad u početku mogu da liče na sistemski JIA. Kod nekih od njih je otkriven gen koji je odgovoran za kliničko ispoljavanje bolesti. Tu spadaju: hronični, infantilni, neurološki, kutani i artikularni sindrom (CINCA), porodična mediteranska groznica, Castlemanova bolest, sindrom hiperglobulinemije D, PHAPA (periodična febrilnost, aftozni stomatitis, faringitis i adenitis) (8).

Poliartikularni oblik JIA podrazumeva artritis 5 i više zglobova a u zavisnosti od nalaza reumatoidnog faktora u serumu može biti seropozitivan ili seronegativan. U početku bolesti telesna temperatura može biti povišena, posebno kod mlađe dece, ali to nije karakterističan nalaz kao kod sistemskog artritisa. U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir prethodno navedene bolesti, ali i mnoge druge gde se sreće poliartritis. To su pre svega velika grupa artritisa koji su povezani sa prethodnom infekcijom; kod mlađe dece češće digestivnog trakta, ali kod adolescenata dolazi u obzir i prethodna infekcija urogenitalnog trakta. Kao potencijalni patogeni dolaze u obzir salmonele, šigele, kampilobakter, jersinije, zatim, hlamidije i mikoplazme. Artritis je akutnog ili subakutnog, ređe hroničnog toka, lokalizovan prevashodno na zglobovima donjih ekstremiteta, praćen i inflamacijom tetivnih pripoja-entezitis, javlja se 2-3 nedelje nakon prethodne infekcije koja ponekad može imati i sasvim diskretnu kliničku prezentaciju. Od vanzglobnih kliničkih manifestacija može biti prisutan akutni prednji uveitis. Bolest je samoograničavajućeg, mada recidivirajućeg toka i uz primenu nesteroidnih antireumatika kod velike većine bolesnika prolazi bez sekvela.

Poststreptokokni reaktivni artritis (PSRA) je pored RG drugi klinički entitet gde je utvrđeno da postoji nesumnjiva veza između BHSA i artritisa. U pitanju je akutni, nepurulentni, neerozivni artritis koji se javlja nakon prethodne infekcije ždrele BHSA, a pri tom ne ispunjava dovoljno kriterijuma za postavljanje dijagnoze RG. Artritis je obično nemigratorni, trajni ili rekurentni i zahvata i male i velike zglobove, a kod 20% bolesnika i zglobove aksijalnog skeleta. Simptomi traju od 1 nedelje do 8 meseci, u retkim slučajevima i 12 meseci. Zglobne manifestacije mogu da prate i kožne promene tipa nodoznog eritema ili poliartritis nodosa. Karditis je redak u PSRA i mada se može javiti kasnije kod oko 6% bolesnika. Uglavnom se radi o valvulitisu mitralnog zalistka. Povišen titar antistreptolizinskih antitela u serumu uz anamnestičke podatke o prethodnoj infekciji gornjih respiratornih puteva ide u prilog dijagnoze (9).

Diferencijalna dijagnoza poliartritisa obuhvata i juvenilni ankilozirajući spondilitis. Za razliku od odraslih osoba, kod dece bolest počinje postepeno perifernim artritisom najčešće kolena ili drugog velikog zgloba donjih ekstremiteta, a u kasnijem toku bolesti, uglavnom nakon 5 i više godina zahvata zglobove osovinskog skeleta (sakroilijačne i intervertebralne). Na ovu bolest treba pomisliti ukoliko se artritis javi kod dečaka uzrasta starijeg od 10 godina, ponekad praćen bolom i/ili ukočenošću u slabinskom delu kičmenog stuba, sa pozitivnom porodičnom anamnezom u smislu spondiloartropatija, uz klinički nalaz entezitisa, a HLA tipizacijom se nađe B27 antigen (10).

Različiti oblici imunodeficijencija mogu se ponekad klinički prezentovati poliartritisom koji se teško može razlikovati od pravog JIA, posebno selektivna IgA deficijencija. Određivanje nivoa imunoglobulina u serumu može da potvrdi dijagnozu imunodeficijencija.

Endokrinološka oboljenja, hipo- i hipertireoza mogu se manifestovati poliartritisom, a određivanje hormona u serumu otkriva etiologiju zglobnih manifestacija. Dijabetična hiroatropatija klinički može da liči na JIA, zbog ograničenih pokreta uglavnom malih zglobova šaka i fleksionih kontraktura prstiju. U osnovi bolesti nije inflamacija, već mikroangiopatija i abnormalnosti u građi kolagena i hiperglikemija, odnosno loše regulisan dijabetes dugog trajanja, koji dovode do progresivnog funkcijskog deficita na zglobovima(11).

Progresivna pseudoreumatoidna displazija predstavlja nasledno skeletno oboljenje sa karakterističnim radiološkim nalazom na epifizama cevastih kosti i pršljenskim telima. Klinički je veoma sličan JIA, ali su klinički i laboratorijski znaci inflamacije odsutni. Bolest počinje u ranom detinjstvu i postepeno dovodi do teškog funkcijskog oštećenja (12).

Lajmsku bolest u akutnoj fazi češće prate migratorne artralgijske. U kasnijoj fazi, a to je i godinu dana nakon infekcije, može se javiti artritis najčešće kolena ili drugih velikih zglobova. Epidemiološka anketa i serološki testovi koji otkrivaju prisustvo antitela na boreliju mogu biti od pomoći u postavljanju dijagnoze.

Posebnu pažnju u pedijatrijskoj reumatologiji zahteva nalaz monoartritisa. Praktično, dijagnoza monoartikularnog oblika JIA se postavlja isključivanjem drugih patoloških stanja i bolesti. Ukoliko se

radi o monoartritisu akutnog trajanja najpre se mora razmišljati o septičnom artritisu. Na to upućuje lokalni nalaz: zglob je topao, otečen, crven, veoma bolan, ograničenih pokreta, ponekad uz povišenu temperaturu uz loše opšte stanje bolesnika. Hemokulture i artrocenteza u takvim slučajevima su imperativ. Pregledom sinovijske tečnosti se nalazi povišen broj leukocita, više od 50,000 u 1ml, skoro isključivo polimorfonuklearnih, a kulturom sinovijske tečnosti može se izolovati uzročnik. Kod dece mlađe od 2 godine najčešći uzročnik septičnog artritisa je Haemophilus influenzae, a kod starije dece Staphylococcus aureus. Septični artritis je jedno od urgentnijih stanja u reumatologiji koje zahteva hitnu primenu antibiotske terapije zbog mogućih ireverzibilnih oštećenja zglobova (13). Specifični artritis izazvan bacilom tuberkuloze češće protiče kao subakutni ili hronični artritis, bez izraženih znakova inflamacije. Uzročnik se retko otkriva u direktnom preparatu, ali su od koristi zasejavanje sinovijske tečnosti na Löwenstein podlogama, a u novije vreme koristi se i tehnika lančane reakcije polimeraze (PCR).

Traumatske povrede su česte kod dece kako mlađeg uzrasta tako i adolescenata koji se aktivno bave sportom i to najčešće kolenog zgloba. Kao posledica povrede može se razviti hemartros, posebno kod bolesnika koji imaju neko hematološko oboljenje (hemofilija, Von Willebrand-ova bolest ili druge hemopatije). Povreda može biti provocirajući faktor za kasniji razvoj JIA, te se ovaj anamnestički podatak često dobija od roditelja. Artrocenteza, kao najjednostavnija metoda, ali i druge metode vizualizacije (ultrasonografija, nuklearna magnetna rezonancija), pomažu u postavljanju dijagnoze.

Spondiloartropatije takođe mogu početi monoartritisom ili oligoartritisom što je već spomenuto, kao i reaktivni artritis.

Leukoze, često pre jasnih laboratorijskih i kliničkih manifestacija mogu da počnu kao monoartritis, ali kao što je spomenuto, stepen subjektivnih tegoba bolesnika često je veoma naglašen i ne odgovara objektivnom nalazu na zglobovima.

U diferencijalnoj dijagnozi monoartritisa treba razmotriti i mogućnost brojnih ortopedskih stanja koja mogu da imitiraju JIA. Ovakvi bolesnici po pravilu odlaze prvo ortopedu (14).

Prolazni sinovitis kuka je jedno od čestih bolnih stanja kod dece uzrasta od 3-10 godina. Karakteriše se jakim bolovima u preponi, otežanim hodanjem koji nastaju naglo kod prethodno potpuno zdravog deteta i bez podataka o traumi. Fizikalni pregled otkriva ograničene pokrete u jednom koksofemoralnom zglobu, ređe u oba. Radiološki nalaz i laboratorijske analize su u granicama normale. Uz mirovanje i antiinflamatornu terapiju tebebe nestaju nakon par dana, sa tendencijom za kasnije recidive (15).

Kod dece i adolescenata povećana pokretljivost zglobova je čest nalaz i praktično ne predstavlja patološki znak. Međutim hipermobilnost ponekad može biti uzrok otoka i bolova u zglobovima. Najčešće su u pitanju kolena i skočni zglobovi. Otok se javlja nakon nekog prekomernog pokreta i pri sportskim aktivnostima i spontano prolazi nakon par dana. Sinovijska tečnost dobijena artrocentezom ne pokazuje znake inflamacije, te lečenje uglavnom nije potrebno već se detetu savetuje odgovarajući kineziterapijski program koji ima za cilj da ojača fleksornu muskulaturu zgloba te spreči prekomernu pokretljivost istog.

Različita ortopedska stanja dolaze u obzir u diferencijalnoj dijagnozi monoartritisa.

Perthes-ova bolest predstavlja avaskulnu nekrozu glave femura uglavnom jednostrano kod dece uzrasta između 5 i 10 godina. Karakterističan radiološki nalaz osteonekroze i regeneracije kosti pomaže u dijagnozi ovog stanja. Nuklearna magnetna rezonancija može da otkrije promene u ranijem stadijumu.

Skliznuće epifize glave femura se manifestuje bolom u preponi, ponekad se bol projektuje sa unutrašnje strane kolena. Oboljenje se javlja uglavnom kod dečaka adolescentnog uzrasta koji su i gojazni. Radiološkim pregledom se jednostavno može otkriti prava priroda bolesti.

Patelofemoralni bolni sindrom vezan je za zglob kolena, češće kod devojčica adolescentnog uzrasta, ukoliko je udružen sa pojavom fisura i fragmentacije zadnje zglobne površine patele naziva se hondromalacija patele.

Osgood-Schlatter je osteohondroza na mestu pripoja patelarnog ligamenta za tuberositas tibiae. Obično se javlja kod adolescenata muškog pola koji su sportski aktivni. Klinički nalaz lokalnog otoka i bola uz radiološki nalaz potvrđuje dijagnozu. Osim ove postoji još više od 20 osteohondroza kostiju perifernog i aksijalnog skeleta označene prema autorima koji su ih opisali. To su stanja koja se sreću kod

dece uzarsta 3-12 godina, dakle skelet koji je u fazi maturacije, sa kliničkog aspekta definišu se kao idiopatska, stečena, lokalizovana oboljenja hrskavice i kostiju koje karakteriše lokalizovani bol. Uglavnom su posledica ponavljane traume ili osteonekroze usled kompromitovane lokalne cirkulacije, a za neke nije utvrđen uzrok pojave. Dijagnoza se obično postavlja na osnovu karakterističnog radiološkog nalaza.

Benigni i maligni tumori kostiju, zglobova i mekih tkiva ponakad predstavljaju diferencijalno dijagnostički problem. Tu su pre svega vilonodularni sinovitis, hemangiomi, osteoid osteoma, osteofibromi, Ewingov osteosarkom i dr.

Ovako široka lepeza različitih oboljenja i stanja u pedijatriji kod kojih se artritis sreće u sklopu kliničke slike, nameće potrebu da se do dijagnoze JIA dolazi praktično isključivanjem svih nabrojanih.

LITERATURA

1. Petty RE, Southwood TR, Baum J. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25(10):1991-4.
2. Ansell BM. Rheumatic disease mimics in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 445-7.
3. Ytterberg SR. Viral arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 275-80.
4. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10 year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 348-59.
5. Fink CW, Cimaz R. Early onset sarcoidosis: not a benign disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 174-7.
6. Buller HA. Problems in diagnosis of IBD in children. *Neth J Med* 1997; 50: S8-11.
7. Bont L, Brus F, Dijkman- Neerincx RHM, Jansen TLThA, Meyer JWR, Jansen M. The clinical spectrum of post-streptococcal syndrome with arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:750-752.
8. Ayoub EM, Ahmed S. Update on complications of group A streptococcal infections. *Curr Probl Pediatr* 1997;27:90-101.
9. Prieur AM, Petty RE. Uncommon chronic systemic inflammatory diseases. In: Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of pediatric rheumatology*, 3th ed. New York. Churchill Livingstone 2001:553-62.
10. Burgos –Vargas R, Petty RE. Juvenile ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:123.
11. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl j Med* 1981;305:191-94.
12. Spranger J, Alber C, Schilling F. A progressive connective tissue disease with features of juvenile rheumatoid arthritis and osteochondrodysplasia. *Eur J Ped* 1981;133:186.
13. Wall EJ. Childhood osteomyelitis and septic arthritis. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 73-6.
14. Sherry DD, Malleson PN. Nonrheumatic musculoskeletal pain. In: Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of pediatric rheumatology*, 3th ed. New York. Churchill Livingstone 2001:362-80.
15. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg (Am)* 1999; 81: 1662-70.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

DIFERENTIAL DIAGNOSIS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

GORDANA SUSIC

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most frequent rheumatic disease in childhood. If arthritis appears before the 16th birthday, and lasts 6 weeks at least, then we consider the diagnosis of JIA, but it is necessary to exclude many other disorders where arthritis is one of clinical manifestations. List of such diseases is very large: infectious diseases and sepses, malignant diseases, before all leucosis and lymphomas, connective systemic diseases (systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, vasculitides- the most frequent M. Kawasaki and purpura Henoch-Schönlein), serum sickness disease, inflammatory bowel diseases (M. Crohn and ulcerative colitis), rheumatic fever, periodic febrile diseases, reactive arthritides, lyme disease, juvenile ankylosans spondylitis, psoriatic arthritis. Monoarthritis is the most serious diagnostic problem in rheumatology. One should be aware of trauma and haemarthros, bone and joint malignancy, soft tissue benign tumors and various orthopedic conditions. For this reason, the diagnosis of JIA is often established by exclusion of all mentioned disorders and conditions.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, differential diagnosis

AKTUELNI PROBLEM

Institut za reumatologiju, Beograd

ANTITELA NA TOPOIZOMERAZU I U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA

VLADIMIR MIRČETIĆ, LJILJANA SREJIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Anti-topoizomeraza I antitela (raniji naziv: anti-Scl-70 antitela) su specifična za epitope na molekulu topoizomeraze I. Mehanizmi koji dovode do stvaranja ovih antitela su kompleksni i podrazumevaju antigensku stimulaciju uslovljenu eksponiranjem niza epitopa na molekulu topoizomeraze I kao i saradnju T i B ćelija. Dokazana je patogenost anti-topoizomeraza I antitela u sistemske sklerozi (SSK), koju posebno potkrepljuje činjenica da ona reaguju i sa epitopima na površini fibroblasta promovirajući proinlamijski fenotip tih ćelija. Anti-topoizomeraza I antitela se dokazuju tehnikom indirektno imunofluorescencije, ali rezultat mora biti potvrđen specifičnijim metodima (imunodifuzija, ELISA, imunoblot). Ova antitela se nalaze skoro samo kod bolesnika sa SSK tako da su vrlo koristan dijagnostički marker ove bolesti. Klinička specifičnost anti-topoizomeraza I antitela za SSK je veća od njihove kliničke osetljivosti za ovu bolest, dok im je pozitivna predikcijska vrednost za SSK veća od negativne predikcijske vrednosti. Nalaz ovih antitela je takođe koristan u procenama stanja bolesnika sa SSK jer njihovo prisustvo koreliše sa većom aktivnošću i težinom ove bolesti kao i sa difuznim kožnim promenama i zahvatanjem organa, pre svega pluća. Kod anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika sa SSK prognoza je loša, što je u skladu sa činjenicom da ona učestvuju u patogenezi. Serijsko praćenje koncentracija anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa SSK nije korisno u praksi mada neki izveštaji ukazuju na bolju prognozu pojedinih bolesnika kod kojih se posle nekog vremena ta antitela više ne mogu dokazati u serumu. Nalaz anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa Raynaudovim fenomenom treba da upozori na mogućnost kasnije kliničke pojave SSK, i takve bolesnike je potrebno pratiti. Pojava ovih antitela u drugim sistemskim bolestima vezivnog tkiva je ređa i nema veći klinički značaj. Nalaz anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupsom (SEL) nije tako redak. Kod anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika sa SEL može se razviti plućna hipertenzija ili nefritis, i bolest je aktivnija. Zapažena je i pozitivna korelacija pojave anti-topoizomeraza I antitela i antitela na nativnu DNK. Kod anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika sa SEL mogu se pojaviti i neki od simptoma SSK.

Ključne reči: Anti-topoizomeraza I, topoizomeraza I, Sistemska skleroza

Acta rheum Belgrad 2005;35(1-2):

Antitopoizomeraza I antitela (anti-topo I antitela) prepoznaju epitope na topoizomerazi I, molekulu od 96-100 kDa, kao i na njegovom degradacionom produktu od 70 kDa po kojem su dobila prvobitni naziv "anti-Scl-70 antitela". Taj termin se poslednjih godina uglavnom ne koristi. Enzim topoizomeraza I (sinonimi: topo I, helikaza, relaksaza, "untwisting enzyme") nalazi se u jedru, gde je dokazan i u kinetohoru. On katalizuje konverziju jednog topološkog izomera DNK u drugi tako što tokom replikacije i transkripcije dovodi do rasplitanja superspiralizovanih delova dvostruko lančane DNK, prolaznog prekidanja jednog od njenih lanaca, i kasnijeg vezivanja komplementarnih delova jednolančane DNK na drugom mestu u molekulu, čime se reintegriše dvolančana DNK (1). Ovim se obezbeđuje efikasno prestrukturisanje i sklapanje hromatina tokom pojedinih faza ćelijskog ciklusa, posebno tokom faze S1 (2).

Nosioci antigenosti topoizomeraze I su konformacijske antigenske determinante. Postoji više epitopa na njenom molekulu: ER1, ER2, ER3, ER4, među kojima se ističe epitop ER4 (3,1). Antigenost

topoizomeraze I određena je nizom od 11 aminokiselinskih ostataka od kojih 6 postoje i u grupno specifičnom p30^{gag} antigenu retrovirusa (4). Na molekulu topoizomeraze I ima bar još dva epitopa koji nisu homologni sa retrovirusnim antigenima (4). Neka od antitela specifičnih za retroviruse reaguju i sa topoizomerazom I. Ona su dokazana kod 25% bolesnika sa SSK, ali pojava antitela na retroviruse ne koreliše sa pojavom anti-topo I antitela (1).

Mehanizam prezentovanja epitopa topoizomeraze I koji rezultira aktivacijom topo I reaktivnih ćelija T kao i ćelija B koje pamte, nije sasvim jasan (3). Topo I reaktivne ćelije T bolesnika sa SSK su aktivisane, za razliku od odgovarajućih ćelija koje postoje i kod zdravih osoba, ali ostaju "mirne" (3). Topo I reaktivne ćelije T bolesnika sa SSK prepoznaju neke od skrivenih antigenskih determinanti molekula topoizomeraze I koje se pod normalnim okolnostima ne prezentuju. Kod anti-topo I pozitivnih bolesnika sa SSK došlo je do otkrivanja takvih determinanti. Mogući način otkrivanja skrivenih epitopa je fragmentacija molekula topo I usled oksidativnih reakcija indukovanih ishemijom i reperfuzijom karakterističnim za SSK, koje nastaju pri teškoj mikrovaskulopatiji često kod anti-topo I pozitivnih bolesnika sa SSK. (3). Nalaz ovih antitela pozitivno koreliše sa fenotipovima HLA-DRB1(DRB1*1101, DRB1*1104, DRB1*1502,) zatim HLA DQB1 (DQB1*0301, DQB1*0601), i HLA-DPB1 (DPB1*1301, DPB1*0901) (5).

Anti-topoizomeraza I antitela učestvuju u patogenezi SSK. Ovo se zasniva na dokazanoj vezi tih antitela i antifibroblastnih antitela (AFA). Naime, pokazalo se da anti-topo I antitela reaguju kao AFA. Antitela specifična za fibroblaste dokazana su 1999. kod bolesnika sa SSK (6). Ona su dokazana na fibroblastima pluća odraslih ljudi (6) za čije se opne vezuju, a kasnije i na fibroblastima neonatalnog dermisa, na fibroblastnoj ćelijskoj liniji hTERT-BJ1, kao i na ćelijskim linijama mišjih fibroblasta NIH3T3 i pacovskih fibroblasta RAT-2 (7). Ta antitela se ne vezuju za endotelne ćelije niti za ćelije glatkih mišića. Antifibroblastna antitela koja se nalaze u oko 46% bolesnika sa SSK mogu da prodru u fibroblaste na specifičan, kaveolinom posredovan način, i tada indukuju ispoljavanje proadhezivnog i proinflamacijskog fenotipa fibroblasta (8,9) veoma značajanog u patogenezi SSK. Henault je 2004 prvi dokazao da se i anti-topo I antitela direktno vezuju za determinante na opnama čovečjih plućnih fibroblasta ćelijske linije WI-38, i pokazuju svojstva karakteristična za antifibroblastna antitela. Uostalom, i AFA pozitivni serumi, kada se primeni tehnika indirektno imunofluorescencije na ćelijama plućnih fibroblasta WI-38 uslovljavaju nukleolusnu fluorescenciju i granularnu fluorescenciju jedra vrlo sličnu tipu fluorescencije svojstvenom anti-topoizomeraza I antitelima (7). S druge strane, imunoblot tehnikom kao i tehnikom ELISA dokazano je da AFA pozitivni serumi bolesnika sa SSK reaguju specifično sa topoizomerazom I (7). Otvoreno je pitanje koji površinski antigen fibroblasta prepoznaju anti-topo I antitela. Mogućno je da se topoizomeraza I nalazi na površini fibroblasta što nije dokazano, ili da anti-topo I antitela unakrsno reaguju sa nekim proteinom opne fibroblasta koji za sada nije identifikovan. Podatak da anti-topo I antitela prepoznaju epitope na površini fibroblasta, posebno i plućnih fibroblasta, jako potkrepljuje pretpostavku o njihovom učešću u mehanizmima koji dovode do oštećenja pluća bolesnika sa SSK (7).

Tehnike određivanja antitopoizomeraza I antitela

Antitopoizomeraza I antitela su prvobitno otkrivena u serumima bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSK), ali su kasnije dokazana i u serumima bolesnika sa nekim drugim oboljenjima. Kod 70–97% bolesnika sa SSK mogu se tehnikom indirektno imunofluorescencije (TIIF) na ćelijama HEp-2 kao antigenoj podlozi otkriti totalna antinukleusna antitela (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Ako se pri tom testiranju vidi mrljasti nukleolusni tip fluorescencije uz fino mrljastu, gustu, ponekad homogenu fluorescenciju nukleoplazme, to ukazuje na anti-topoizomeraza I antitela (13,17,18). U tim slučajevima kondenzovani hromosomski region u mitotskim ćelijama fluorescira, dok u citoplazmi nema fluorescencije (12). Nukleolusna fluorescencija postoji zato što je topoizomeraza I onih ćelija koje su u deobi lokalizovana i u nukleolusu, a posebno i u njegovim regionima NOR (nukleolusni organizujući

regioni) (19, 20, 21). Sličan tip fluorescencije nukleolusa nalazi se i kada postoje antitela na RNK-polimerazu I (RNAP I) koja je nukleolusni antigen (18,22), i antitelima specifičnim za nukleolusni antigen NOR-90 (18). Zato opisani tip fluorescencije ukazuje na prisustvo anti-topoizomeraza I antitela samo sa određenom verovatnoćom, pa se ta antitela definitivno dokazuju imunodifuzionom tehnikom, unakrsnom imunoelektroforezom, tehnikom ELISA, ili vrlo specifičnom tehnikom imunoblota (23). Imunodifuzionna tehnika je manje osetljiva, ali je vrlo specifična. Tehnika ELISA je neprestano usavršavana. U početku je kao antigen korišćena topoizomeraza I telećeg timusa, ali je kasnije u upotrebu uvedena rekombinantna fuzionna topoizomeraza I. Referentne vrednosti za ova antitela, koje u arbitrarnim jedinicama daju pojedini proizvođači komercijalnih kompleta (»kitova«) za njihovo određivanje tehnikom ELISA, mogu se razlikovati. Većina proizvođača ipak smatra da je rezultat negativan ako u mililitru seruma ima manje od 3 jedinice, sumnjiv je pri nalazu 3-8 jedinica / ml seruma, a pozitivan ako ima preko 8 jedinica / ml. Ovo se odnosi na "kitove" sa rekombinantnim čovečjim proteinom topoizomeraza I od 100 kDa). Ima autora koji preporučuju graničnu vrednost (cut off) od 16j / ml što zavisi od modifikacije tehnike ELISA kojom se služe (14). Pri višim vrednostima cut-off, tehnička kao i klinička specifičnost testa su veće, dok je njegova osetljivost manja. Svaka laboratorija treba da odredi sopstvene referentne vrednosti oslanjajući se na podatke proizvođača i na podatke dobijene na sopstvenoj populaciji ispitivanih osoba.

Klinički značaj antitopoizomeraza I antitela

Dijagnostički značaj anti-topoizomeraza I antitela je veliki. Ona su specifična za SSK i smatraju se njenim serološkim markerom. Mada se prvenstveno nalaze kod bolesnika sa SSK, ona se ređe mogu otkriti i u nekim drugim oboljenjima kao što su sistemski eritemski lupus (SEL) i sindrom CREST. Ponekad se nalaze i kod bolesnika sa Raynaudovim fenomenom, mešovitom bolešću vezivnog tkiva (MBVT), bolesnika sa polimiozitisom ili dermatomiozitisom (PM/DM), kao i kod nekih bolesnika sa Sjögrenovim sindromom (SS). U tabeli 1. je pregled bolesti kod kojih se mogu otkriti antitela na topoizomerazu I.

Tabela 1.

Bolesti kod kojih se pojavljuju anti-topoizomeraza I antitela

Bolesti	Procent pozitivnih	Autori
Sistemska skleroza	22- 40	Peng (13), Lane (24)
	26	Weiner (25)
	21	Catoggio (10)
	20-50	<i>Kavanaugh (11)</i>
	20 - 40	Seibold (4)
	40	Petrović (26)
	37	Shoenfeld (27)
	20*- 43	Cepeda (28)
	25	Dick (29)
	15-20	Ho (30)
	30	Reimer (20).
Raynaudov fenomen	5	Weiner (25).
	7	Catoggio (10)
	10	Tan (31)
Sindrom CREST	3**	Kipnis (32)
	7	Smeenk (33)
Sistemski eritemski lupus	5	Cavallaro(34)
	25	Gussin (35)
	26	Geisler (36).

	≤10	Kavanaugh (11)
Mešovita bolest vezivnog tkiva	<5	Cavallaro (34)
Polimiozitis/Dermatomiozitis	<5	Cavallaro (34)
primarni Sjögrenov sindrom	<5	Cavallaro (34)

* Rezultat je dobijen imunodifuzionim metodom

** Rezultat je dobijen radioimunotestom

Svi ostali podaci iz tabele 1. dobijeni su primenom tehnike ELISA.

Osetljivost (Os) nalaza anti-topoizomeraza I antitela kao kliničkog pokazatelja za dijagnozu SSK po raznim autorima iznosi od 15% do 50% što ilustruje tabela 1. Učestalost njihovog nalaza kod bolesnika sa SSK zavisi od toga da li se radi o difuznoj ili limitiranoj formi ove bolesti, od težine bolesti, kao i od izabrane vrednosti cut-off. Naša istraživanja su pokazala da se ova antitela tehnikom ELISA otkrivaju u serumima 40% neselekcionisanih bolesnika sa SSK tj. bez obzira da li imaju difuznu ili limitiranu formu bolesti (26). Osetljivost nalaza anti-topoizomeraza I antitela za SSK zavisi od metoda za njihovo otkrivanje. Imunodifuzionna tehnika čija je osetljivost manja, omogućava otkrivanje ovih antitela u najviše 20% bolesnika sa SSK (28). Italijanski autori su koristeći tehniku unakrsne imunoelektroforeze otkrili anti-topoizomeraza I antitela kod 72% bolesnika sa SSK. Oni ukazuju na veliku osetljivost tehnike imunoblota i dot blot tehnike za otkrivanje ovih antitela kod bolesnika sa SSK (37).

Klinička Specifičnost (Sp) antitopoizomeraza I antitela za SSK se procenjuje na 98-99% (12, 28, 37). Posebno je visoka kada se ova antitela otkrivaju imunodifuzionom tehnikom (28). U tom slučaju ona dostiže vrednost od skoro 100%, i anti-topoizomeraza I antitela gotovo nikada ne nalaze kod bolesnika sa drugim bolestima. Kada se koristi ELISA specifičnost je manja, pa se ova antitela mogu otkriti i u 25% bolesnika sa SEL (28,35). Njihove koncentracije u serumu bolesnika sa SEL manje su od onih u serumu bolesnika sa SSK. Neki autori navode i veće vrednosti specifičnosti tehnike ELISA za SSK što je najverovatnije uslovljeno posebnim modifikacijama ove tehnike (37).

Vrednost predikcije pozitivnog testa (PPV) za SSK je gotovo stopostotna, dok je *vrednost predikcije negativnog testa (NPV)* samo 55% (26). To znači da pozitivan nalaz ovih antitela govori u prilog dijagnoze SSK sa veoma velikom verovatnoćom, dok negativan rezultat testiranja ne može isključiti dijagnozu ove bolesti kod 45% ispitivanih bolesnika. Ovo je uslovljeno manjom osetljivošću anti-topoizomeraza I antitela kao dijagnostičkog pokazatelja za SSK jer se u najmanje 50% bolesnika sa SSK ova antitela ne otkrivaju (13), što međutim nije dokaz da kod njih ne postoji ova bolest.

Za orijentaciju u svakodnevnom kliničkom radu značajan je Vodič za korišćenje imunoloških testova za određivanje anti-topoizomeraza I antitela, anticentromernih antitela (ACA) i antinukleolusnih antitela, publikovan 2003 godine od strane J. Reveilla i ad hoc Komiteta za imunološka testiranja formiranog u Američkom koledžu za reumatologiju (23). Vodič je rezultat analize velikog broja publikovanih članaka iz ovog domena i ima karakteristike metaanalize. U njemu su podaci o pokazateljima dijagnostičkog značaja anti-topoizomeraza I antitela za SSK, koje smo ovde sumirali u tabelama 2 i 3. Tabela 2. prikazuje ove pokazatelje dobijene analizom grupa koje su sačinjavali bolesnici sa SSK i zdrave osobe. Tabela 3. rezimira iste pokazatelje određivane u grupama koje su činili bolesnici sa SSK i bolesnici sa drugim SBVT.

Tabela 2.

Pokazatelji dijagnostičnog značaja anti-topoizomeraza I antitela za SSK u grupama koje čine bolesnici sa SSK i zdrave osobe prema podacima Reveilla (23)

Metod određivanja antitela	Pokazatelji dijagnostičnog značaja			
	Os (%)	Sp(%)	PLR	NLR
Imunodifuzija (ID)	26	99.5	52	1.5
ELISA	43	90	41,3	0,6
Imunoblot	40	99	40	0,6

Tabela 3.

Pokazatelji dijagnostičnog značaja anti-topoizomeraza I antitela za SSK u grupama koje čine bolesnici sa SSK i bolesnici sa drugim SBVT prema Reveillu (23)

Metod određivanja antitela	Pokazatelji dijagnostičnog značaja			
	Os (%)	Sp(%)	PLR	NLR
Imunodifuzija (ID)	20	100	> 25	0.8
ELISA	43	100	> 55	0,6
Imunoblot	41	99,5	68	0.6

Kako se iz tabela 2 i 3 vidi, pri određivanju pokazatelja dijagnostičnog značaja anti-topoizomeraza I antitela za SSK u grupama u kojima se nalaze bolesnici sa SSK i zdrave osobe, osetljivost ovih antitela je slična onoj koja se dobija analizom grupa u kojima se nalaze bolesnici sa SSK i bolesnici sa drugim SBVT, pri čemu su ELISA i tehnika imunoblot osetljiviji od tehnike ID. Specifičnost ovih antitela za SSK je visoka u obe opisane situacije, mada je malo manja u grupama gde se nalaze bolesnici sa SSK i bolesnici sa drugim SBVT, usled toga što se anti-topo I antitela mogu naći, mada ređe, i kod bolesnika sa ostalim SBVT. U cilju pravilnog tumačenja podataka u tabelama 2 i 3 podsećamo da je pozitivni odnos verovatnoća poznat kao PLR (Positive Likelihood Ratio) definisan kao odnos verovatnoće da će rezultat odgovarajućeg testa biti pozitivan kod bolesnika sa "ciljnom" bolešću, sa verovatnoćom pozitivnog rezultata ovog testa kod osoba koje ne boluju od te bolesti. Ovaj odnos može imati vrednosti od nule do beskonačno velikog broja. Većina testova u medicini ima vrednosti PLR od 1,5 do 20. Teorijski, kada je vrednost PLR 1 test nije koristan. Ako je PLR veći od 1 raste verovatnoća postojanja "ciljne bolesti" i PPV je veća od prevalencije te bolesti u ispitivanoj populaciji. Vrednost PLR ima prednosti u odnosu na Os i Sp, jer se sa prevalencijom bolesti vrlo malo menja, i jer se na osnovu PLR može izračunati PPV. Negativni odnos verovatnoća (NLR) je odnos verovatnoće da će rezultat testa biti negativan kod bolesnika sa "ciljnom bolešću", sa verovatnoćom da će on biti negativan kod bolesnika koji ne boluje od te bolesti, Smatra se da je test čiji je PLR veći od 5, a NLR manji od 0,2 vrlo koristan, da je test čiji je PLR veći od 2 ali manji ili jednak sa 5 a NLR veći od 0,2 ali manji ili jednak 0,5 koristan, dok, je test, čiji je PLR jednak ili manji od 2, a NLR veći od 0,5 - nekoristan (23).

Prema Vodiču, određivanje anti-topoizomeraza I antitela tehnikom imunoblot i imunodifuzionom tehnikom veoma je korisno za dijagnozu SSK, jer su retke druge SBVT kod kojih se ova antitela tim

metodima mogu otkriti. Dosadašnja iskustva nisu dala osnove za posebne napomene o tehnici ELISA u ovom smislu, i ukazuje se da nije zapažena veća razlika osetljivosti ove tehnike u odnosu na imunodifuzionu tehniku i tehniku imunoblota (23).

Evaluacioni značaj anti-topoizomeraza I antitela je nesumnjiv. *Ukupna* osetljivost ovih antitela za neselekcionisane bolesnike sa SSK je 34% (12), a za bolesnike sa SSK koji imaju difuzne kožne promene osetljivost je 40-50% (11, 12, 30). U navednom Vodiču osetljivost anti-topoizomeraza I antitela određivanih imunodifuzionom tehnikom, za difuznu formu SSK iznosi 37%, specifičnost iznosi 82%, a PLR je 2,0 (23). Kada se ova antitela određuju tehnikom ELISA, prema ovom Vodiču njihova specifičnost za difuznu formu SSK je 100% (23). Dick nalazi ova antitela kod 40-90% bolesnika sa difuznom formom SSK (29). Naša istraživanja zasnovana na korišćenju tehnike ELISA pokazala su da se anti-topoizomeraza I antitela nalaze u 60% bolesnika sa difuznom formom SSK (26). Pored toga što se anti-topoizomeraza I pozitivni bolesnici sa SSK odlikuju difuznim promenama kože, proksimalnom lokalizacijom kožnih promena, plućnom fibrozom, i tačkastim ožiljcima na jagodicama prstiju (13), nalaz ovih antitela koreliše sa težim tokom ove bolesti (11, 12, 14). Kod anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika sa SSK lezije organa se pojavljuju ranije nego kod onih u čijim serumima nema ovih antitela (21). Anti-topoizomeraza I antitela se nalaze kod oko 45% bolesnika sa SSK koji imaju plućnu fibrozu (23,30). Veće koncentracije tih antitela kod bolesnika sa SSK izrazito korelišu sa većom aktivnošću bolesti i njenom težinom, kao i sa intersticijskim promenama pluća (38). Pojava anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa SSK pozitivno korelišu i sa pojavom srčanih lezija (13,39) a kod anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika su moguće i renalne krize (21). Nalaz anti-topoizomeraza I antitela u SSK obično ukazuje na lošiju prognozu (14,35) i bolesnici u čijim su serumima prisutna ova antitela, odlikuju se dužim trajanjem bolesti i većom smrtnošću (13, 38, 40). Kod limitirane forme SSK nalaz anti-topoizomeraza I antitela je, naprotiv, daleko ređi (12). Steen ih otkriva u 18% (41) a Ho u samo 10% takvih bolesnika (5).

Postoje oprečna mišljenja o koristi od serijskog određivanja anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa SSK (28). U pojedinim studijama se pokazalo da titrovi ovih antitela vrlo dugo ostaju stabilni, i prema rezultatima Hildebrandta, u jednoj grupi bolesnika sa SSK titrovi anti-topoizomeraza I antitela nisu se menjali tokom 16 godina praćenja (42). Kuwana i Kaburaki ističu da se tokom bolesti kod većine bolesnika sa SSK u cirkulaciji održava značajan nivo anti-topoizomeraza I antitela tokom dužeg perioda, a da samo kod manjeg broja bolesnika koncentracije tih antitela variraju (3). Tako se razlikuju dve podgrupe bolesnika koje bi mogle biti i "subentiteti" SSK. Kod većine bolesnika sa trajno visokim koncentracijama anti-topoizomeraza I antitela, ekspresija izotipova tih antitela traje dugo, a kod nekih šta više nastaje dodatna reaktivnost usmerana na nove epitope antigena topo I, u smislu intramolekulskog "širenja epitopa" (3). Broj topo I reaktivnih ćelija T značajno je veći kod bolesnika sa SSK koji imaju trajno visoke koncentracije anti-topo I antitela nego kod onih gde ova antitela nestaju tokom bolesti (3). Ovaj češći "subentitet" SSK se odlikuje prolongiranom sintezom anti-topoizomeraza I antitela, progresivnim zahvatanjem pluća i lošijom prognozom, što navodi na pretpostavku da između bolesnika navedenih podgrupa postoje bitne razlike u imunskom odgovoru na topoizomerazu I (3). Pri kolebanju koncentracija tih antitela kod bolesnika sa SSK tokom bolesti, veće vrednosti pozitivno korelišu sa većom aktivnošću bolesti i sa težim kožnim promenama (14,43). Kada količine primarnih, kao i sekundarnih anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa SSK variraju tokom bolesti, moguće šta više i pojačanje primarnog odgovora na antigen topo I, sa stvaranjem ovih antitela i u poznijoj fazi bolesti. To ukazuje na trajnu antigensku prezentaciju topoizomeraze I koja se nastavlja i u poznim fazama SSK (44). Nestanak anti-topoizomeraza I antitela iz seruma je posledica izostanka antigenske stimulacije, ali ne i eliminacije T i B ćelija koje reaguju sa topoizomerazom I (3). Kod bolesnika sa SSK kod kojih anti-topoizomeraza I antitela nestaju iz cirkulacije, ovome prethodi smanjenje reaktivnosti epitopa ("kontrakcija epitopa") i smanjenje ekspresije izotipova tih antitela što je slično promenama dinamike stvaranja anti-U₁RNP antitela kod bolesnika sa mešovitom bolešću vezivnog tkiva (3). U jednoj studiji japanskih autora utvrđeno je da je kod 20% bolesnika sa SSK tokom praćenja došlo do nestanka ranije prisutnih anti-

topoizomeraza I antitela, i da je prognoza bolesti bila povoljnija (3). Kod takvih bolesnika difuzne promene kože su bile ređe, a plućna fibroza je manje progredirala (14). Topo I reaktivne ćelije B koje pamte i koje su već bile pripremljene antigenskom stimulacijom i dejstvom ćelija T, ipak ostaju u cirkulaciji bolesnika koji su ranije stvarali anti-topo I antitela i kada tih antitela više nema u cirkulaciji. One su sposobne da dovedu do ponovnog stvaranja anti-topoizomeraza I antitela ako dođe do odgovarajuće antigenske stimulacije. U prilog ovome govori primer bolesnika sa SSK iz čijeg su seruma tokom bolesti anti-topoizomeraza I antitela nestala, ali su se pojavila kada je oboleo od karcinoma pluća (3). U ćelijama karcinoma pluća je povećana ekspresija epitopa antigena topo I, što olakšava pojavu anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa ovom bolešću (3). Značajno je i zapažanje da je kod anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika češća pojava maligniteta (25, 21) pri čemu se kod polovine bolesnika radi o karcinomu pluća (25). Pored toga, poznato je da je prevalencija karcinoma pluća veća kod bolesnika sa SSK (25). Ostaju ipak podeljena mišljenja o odnosu dinamike antitopoizomeraza I antitela i kliničkih manifestacija bolesnika sa SSK. Neki izveštaji ne potvrđuju vezu visine titrova tih antitela sa tokom bolesti, dok prema drugima porast koncentracija ovih antitela pozitivno koreliše sa razvojem ozbiljnih organskih lezija bolesnika sa SSK (3). U Vodiču se ne preporučuje serijsko određivanje anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa SSK, i ukazuje se da nalaz tih antitela tehnikom ELISA ipak ne koreliše u dovoljnoj meri sa većom aktivnošću ove bolesti (23), što je u skladu i sa nekim drugim metaanalizama (30).

Postoji negativna korelacija nalaza anti-topoizomeraza I antitela i nalaza anticentromernih antitela (ACA) (23) što je u skladu sa činjenicom da se prva nalaze pretežno kod bolesnika sa difuznom formom SSK, a druga kod bolesnika sa limitiranom formom ove bolesti. Posebno je interesantno pitanje kako objasniti negativnu korelaciju pojave anti-topoizomeraza I antitela i anticentromernih antitela, kada se zna za "kolokalizaciju" centromernih antigena i topoizomeraze I u kinetohoru. Ima ipak izveštaja o istovremenoj pojavi ova dva antitela u serumu bolesnika sa SSK (29, 45, 46). Više autora je pokazalo da se anti-topoizomeraza I antitela i ACA ipak pojavljuju zajedno u serumima bolesnika sa SSK mada vrlo retko, kako se vidi u tabeli 4.

Tabela 4.

Udružena pojava anti-topoizomeraza I antitela i anticentromernih antitela kod bolesnika sa sistemskom sklerozom

Broj bolesnika kod kojih postoje oba antitela	Procent ovih bolesnika	Autori
3 / 200	1,5	Dick (29)
10 / 180	5,6	Jarzabek-Chorzelska (46)
1 / 2000	0,05	Bunn (47)
3 / 670	0,45	Spencer-Green (45)

Kod bolesnika sa udruženom pojavom ova dva antitela najčešće postoji sindrom CREST hroničnog toka često udružen sa Sjögrenovim sindromom (SS), a najčešća komplikacija je fibroza pluća (29). U istraživanju Dicka pokazalo se da se kod retkih bolesnika sa udruženom pojavom ova dva antitela u serumu, manifestuju kliničke manifestacije SSK svojstvene kako anti-topoizomeraza I pozitivnim bolesnicima, tako i one koje su karakteristične za ACA pozitivne bolesnike sa SSK, i da nema dokaza da se radi o dve nezavisne bolesti koje bi se odlikovale jednim ili drugim od ova dva antitela (29).

Anti-topoizomeraza I antitela mogu se pojaviti u serumu bolesnika sa SSK zajedno sa antihistonskim antitelima (AHA) kao i sa antikardiolipinskim antitelima, ali klinički značaj takvih nalaza nije definitivno procenjen (29).

Anti-topoizomeraza I antitela se mogu naći i kod bolesnika sa sindromom CREST, ali mnogo ređe nego u SSK sa difuznim promenama kože.

Anti-topoizomeraza I antitela se ređe nalaze kod bolesnika sa Raynaudovim fenomenom. Takve bolesnike treba pratiti kako bi se na vreme uočile promene koje mogu nagovestiti kliničko prezentovanje SSK. Tokom jedne višegodišnje studije bolesnika sa Raynaudovim fenomenom dokazano je da se kod bolesnika u čijim serumima su od početka praćenja postojala anti-topoizomeraza I antitela, znatno češće razvijala klinička slika SSK ili drugih SBVT nego kod anti-topoizomeraza I negativnih bolesnika. Dijagnoza SSK je bila postavljena posle 3-6 godina praćenja ovakvih bolesnika (48). Verovatnoća da će se kod anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika sa Raynaudovim fenomenom ispoljiti klinička slika SSK je 63 puta veća nego kod bolesnika sa Raynaudovim fenomenom u čijim serumima ova antitela nisu otkrivena. Sličan tok je zapažen i kod bolesnika kod kojih su u početku praćenja dokazana anticentromerna antitela (48)

Od interesa je i značaj nalaza anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL). Neki autori su smatrali da je nalaz ovih antitela kod bolesnika sa SEL samo artefakt, kada DNK iz seruma bolesnika posreduje u vezivanju anti-DNK antitela za topoizomeraza I što bi uslovljavalo lažno pozitivan nalaz anti-topoizomeraza I antitela (49). Dokazano je međutim da prisustvo DNK (slobodne ili u sastavu cirkulišućih imunskih kompleksa /CIK/) ne prouzrokuje vezivanje anti-DNK antitela za antigen topoizomeraza I (35). Razmatrana je i pretpostavka da se IgG seruma bolesnika sa SEL vezuje za topoizomeraza I nespecifičnom reakcijom između fragmenta Fc γ i topoizomeraze I, slično vezivanju agregiranih IgG ili CIK za histone. Dokazano je da takva reakcija ne postoji, jer je vezivanje zavisno od fragmenta F(ab')₂ (35). Vezivanje IgG iz seruma nekih bolesnika sa SEL za antigen topoizomeraza I nije artefakt prouzrokovan reakcijama CIK ili same DNK (35) i takvo vezivanje je definitivno dokaz postojanja anti-topoizomeraza I antitela kod ovih bolesnika. Kod anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika sa SEL veća je verovatnoća pojavitte plućne hipertenzije ili nefritisa (35). Pojava anti-topoizomeraza I antitela kod bolesnika sa SEL takođe pozitivno koreliše sa većom aktivnošću bolesti (35). Kod bolesnika sa SEL postoji i značajna pozitivna korelacija prisustva anti-topoizomeraza I antitela i nalaza anti-nDNK antitela (35). Naša istraživanja zasnovana na korišćenju tehnike ELISA pokazala su udruženu pojavu anti-topoizomeraza I antitela i anti nDNK antitela u bolesnika sa SEL koji su imali i simptome sistemske skleroze (50). Opisana su i ređi anti-topoizomeraza I pozitivni bolesnici sa SEL koji su imali sekundarni Sjögrenov sindrom (2⁰ SS) ali bez promena slične onima u SSK, i ne isključuje se mogućnost postojanja subentiteta anti-topoizomeraza I pozitivnih bolesnika sa SEL sa 2⁰ SS, a bez simptomatologije koja odlikuje SSK (51).

LITERATURA

- 1) Mirčetić V, Bukilica M, Srejić Lj, Petrović R. Uloga enzima topoizomeraze I u patogenezi sistemske skleroze, značaj anti-topo izomeraza antitela i terapijske perspektive inhibitora topoizomeraze I. Acta rheum Belgrad 2001;31(2):83-90.
- 2) Gerrits CJ, de Jonge MJ, Schellens JH, Stoter G, Verweij J Topoisomerase I inhibitors: the relevance of prolonged exposure for present clinical development. Br J Cancer; 76(7):952-62 1997
- 3) Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2000;43(5):1074-1084.
- 4) Seibold JR. Scleroderma. in: Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. eds. Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders comp. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo 1997. 1133-1162

- 5) Ho K T, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma *Arthritis Res Ther* 2003;5:80-93.
- 6) Del Papa N, Chizzolini C, Raschi E, Testoni C, Facchini A, Gabrielli A, et al. IgG from scleroderma patients react with human fibroblast membrane antigens and induce a pro-adhesive and a pro-inflammatory fibroblast phenotype in vitro (Abstract). 1999;42 suppl 9:S169.
- 7) Henault J, Tremblay M, Clement I. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3265-3274.
- 8) Ronda N, Gatti R, Giacosa R, Raschi E, Testoni C, Meroni PL. Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients are internalized by fibroblasts via a caveolin-linked pathway. *Arthritis Rheum* 2002;46:1595-1610.
- 9) Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, Testoni C, Mallone R, Gabrieli A, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1602-13.
- 10) Catoggio LJ, Bernstein RM, Black CM, Hughes GR and Maddison PJ .Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1983; 42: 23-27
- 11) Kavanaugh A. The Role of the Laboratory in the Evaluation of Rheumatic Diseases. *Clinical Cornerstone* 2(2):11-21, 1999.
- 12) Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and test for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Med* 2000; 124:71-81.
- 13) Peng SL, Craft J. Antinuclear antibodies in: Ruddy S, Harris E Sledge CB editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. WB Saunders 2001. Philadelphia-London-New York. 161-173.
- 14) Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001;40:1135-1140.
- 15) Shur PH, Shmerling RH. Laboratory tests in rheumatic diseases In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors, *Rheumatology*. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London- New York – Oxford – Philadelphia - St Louis-Sydney-Toronto. 199-214.
- 16) Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003;42:534-540.
- 17) Wiik A. Testing for ANA and ANCA - diagnostic value and pitfalls In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors, *Rheumatology*. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London- New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto 215-226.
- 18) Bradwell AR, Hughes RG, Harden EL. editors *Atlas of HEp-2 patterns*. 2003. Binding site Ltd, Birmingham UK. 112 , 44, 48,49, 58-60.

- 19) Guldman H-A, Szosteki C, Vosberg H-P, Lakomek HJ, Penner E, Bautz FA. Scl-70 autoantibodies from scleroderma patients recognize a 95 kDa protein identified as topoisomerase I. *Chromosoma* 1986;94:132-138.
- 20) Reimer G, Steen VD, Penning CA, Medsger TA Jr, Tan EM. Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1988;31:525-32.
- 21) von Muhlen CA, Tan EM, Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:323-358.
- 22) Humbel RL. Detection of antinuclear antibodies by immunofluorescence. Van Venrooij WJ Maini RN eds. *Manual of biological markers of disease* 1993. Kluwer Academic Publishers Dordrecht, The Netherlands. A2:1-16
- 23) Reveille JD, Solomon DH. American College of Rheumatology, ad hoc Committee on immunologic testing Guidelines: Evidence based guidelines for the use of immunological tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;49:399-412.
- 24) Lane SK, Gravel JW. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *Am Fam Physician* 2002;65:1073-80.
- 25) Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal J-L, Bordwell B Johnson P, Rothfield NF. Clinical association of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):378-385.
- 26) Petrović M, Damjanov N, Mirčetić V, Srejić Lj. Nalaz anti-Scl-70 i anti-DNK antitela kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Abstrakt. *Acta rheum Belgrad* 1998; 28 (supl.1): S-52, 109 .
- 27) Shoenfeld Y, Grunbaum E, Laufer M, Zurgil N, Bakimer R, Lunderschmidt A, Valentini G, Tirri G, Blank M. Anti-topoisomerase-I and clinical findings in systemic sclerosis (scleroderma). *Isr J Med Sci.* 1996 ;32(7):537-42.
- 28) Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:723-732.
- 29) Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, and Genth E Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis *Ann. Rheum. Dis* 2002; 61(2): 121 - 127.
- 30) Ho K T, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma *Arthritis Res Ther* 2003;5:80-93.
- 31) Tan EM, Rodnan GP, Garcia i, Moroi Y, Fritzler i Elkon 2003 MJ. Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis: anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis rheum* 1989;23:617-625.
- 32) Kipnis RJ, Craft J, Hardin JA. The analysis of antinuclear and antinucleolar autoantibodies in scleroderma by radioimmuno precipitation assay. *Arthritis Rheum* 1990;33(9):1431-1437.

- 33) 33) Smeenk R, Westgeest T, Swaak T. Antinuclear antibody determination : the present state of diagnostic and clinical relevance. *Scand J Rheumatol* 1985;suppl 56:78-92.
- 34) 34) Cavallaro JJ. Laboratory methods for the detection of antinuclear antibodies, a joint effort of the centers for disease control and the arthritis foundation. In: Cavallaro JJ, McDuffie FC, Byrd MG, Mc Dougal JS editors. Atlanta Georgia 1987. 4,15- 31.
- 35) 35) Gussin H A E, Ignat GP, Varga J, Teodorescu M. Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 2001;44(2):376-383.
- 36) 36) Geisler C, Hoier-Madsen M. An enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies against the nuclear protein Scl-70. *J Immunol Methods* 1985;80:211-219.
- 37) 37) Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Tozzoli R, Manoni F, et al. Sensitivity and specificity of immunological methods for the detection of anti-topoisomerase I (Scl70) autoantibodies: results of a multicenter study. *Clinical Chemistry* 2000;46(10):1681-1685.
- 38) 38) Highland KB, Silver RM. New Developments in Scleroderma Interstitial Lung Disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(6):737-745.
- 39) 39) Mirčetić V, Savić-Đurković R. Specifična antinukleusna antitela (sANA) U: Mirčetić V, Savić-Đurković R, Petrović M, Vukojević P. Antinukleusna antitela. Beograd 1995 Med Knjiga. 114-195.
- 40) 40) Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994 ;37(1):75-83.
- 41) 41) Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:196-203.
- 42) 42) Hildebrandt S, Jackh G, Weber S. A long term longitudinal isotypic study of anti-topoisomerase I autoantibodies. *Rheumatol Int* 1993;12:231-234.
- 43) 43) Hu PQ, Fertig N, Medsger TA. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1363-1373.
- 44) 44) Henry P A, Atamas SP, Yurovski VV et al. Diversity and plasticity of the anti-DNA topoisomerase I autoantibody response in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(12):2733-42.
- 45) 45) Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med* 1997;103:242-248.
- 46) 46) Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyk M, Kolacinska-Strasz Z. Are ACA and anti-Scl-70 antibodies mutually exclusive? *Br J Dermatol* 1990;122:201-208.
- 47) 47) Bunn CC, Black CM. Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. *Clin Exp Immunol* 1999;117:207-208.

- 48) Weiner E, Hildebrandt S, Senegal JL. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991;34(1):68-77.
- 49) Rothfield NF. Autoantibodies in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.*1992;18:483-498.)
- 50) Srejić Lj, Bukilica M.Mirčetić V. The incidence of anti-DNA antibodies in patients with anti-topoisomerase I antibodies Abstract. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004; 63(suppl 1): 533.

SUMMARY

Institute of Rheumatology- Belgrade

ANTITOPOISOMERASE I ANTIBODIES IN SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

VLADIMIR MIRČEĆIĆ, LJILJANA SREJIĆ

Antitopoisomerase I antibodies (formerly: anti-anti-Scl-70 antibodies) recognize specifically topoisomerase I molecule (topo I) epitopes. Complex mechanism resulting in antitopoisomerase antibodies synthesis is due to the antigenic stimulation after topo I molecule epitope presentation, as well as to T and B cells cooperation. Pathogenicity of antitopoisomerase I antibodies in Systemic sclerosis (SSc) is proved. This statement is corroborated especially by the reaction of antitopoisomerase I antibodies with fibroblasts surface epitopes, promoting proinflammatory fibroblast phenotype. Antitopoisomerase I antibodies detection by indirect immunofluorescence technique must be confirmed using the other, more specific methods, e.g. immunodiffusion, ELISA or immunoblot. Antitopoisomerase I antibodies are found almost exclusively in the sera of SSc patients, so they are very useful SSc diagnostic marker. Antitopoisomerase I antibodies specificity for SSc is higher than sensitivity, whereas positive predictive value is higher than negative one. These antibodies are also useful in SSc patients evaluation because the presence of antitopoisomerase I antibodies correlates with disease activity and severity as well as with diffuse cutaneous disease and organ, especially lung involvement. Antitopoisomerase I antibodies finding in patients with SSc point to poor prognosis. This is in keeping with antitopoisomerase I antibodies involvement in the pathogenesis. Serial testing for antitopoisomerase I antibodies is not useful in clinical practice although some studies point to better prognosis in the patients with seronegative conversion. The presence of antitopoisomerase-I antibodies in patients with Raynaud's phenomenon can confer an increase in the future development of SSc. It is recommended to follow up these patients. Antitopoisomerase I antibodies can also be detected in some of patients with other systemic connective tissue diseases, having no diagnostic significance. Antitopoisomerase I finding in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is not rare. These patients can develop pulmonary hypertension or nephritis. Disease activity is increased. There is also positive correlation of antitopoisomerase I antibodies positivity with antinuclear DNA antibodies findings. Antitopoisomerase I positive SLE patients can present some of SSc features.

Key words: antitopoisomerase I, topoisomerase I, Systemic sclerosis.

REITEROV SINDROM - REAKTIVNI ARTRITIS

II. DRUGE NEUSAGLAŠENOSTI: DIJAGNOZNI KRITERIJUMI, AKUTNI PREDNJI UVEITIS, UČESTALOST KOD ŽENA, REAKTIVNI ILI INFEKCIJSKI ARTRITIS, LEČENJE ANTIBIOTICIMA, TOK I ISHOD BOLESTI

VLASTIMIR MLADENović, ĐUNAJDAR KERIMović-MORINA

KRATAK SADRŽAJ: Od brojnih predloženih dijagnostičkih kriterijuma za Reiterov sindrom (Reiterova bolest, reaktivni artritis), od nepotrebno restriktivnih (trijas: artritis, uretritis, konjunktivitis) do maksimalno uprošćenih i nedovoljno specifičnih (artritis neobjašnjive prirode koji zahvata najviše 6 zglobova i traje kraće od 2 meseca), predlažu se najpraktičniji: artritis posle akutnog uretritisa (cervicitisa) ili akutnog enterokolitisa jeste Reiterov sindrom, odnosno reaktivni artritis (RS/ReA).

Mnoge odlike akutnog prednjeg uveitisa koji se javlja u toku RS/ReA, potpuno nezavisno od njene evolucije (godinama pre, u toku ili godinama posle epizode artritisa) ukazuju da je uveitis verovatno autohtono oboljenje, slučajno udruženo sa RS/ReA zbog slične genetske predispozicije čiji je marker HLA-B27 antigen.

Bolest je oko 10 puta češća kod muškaraca u urogenitalnom, a podjednako česta kod oba pola u enteropatijskom obliku bolesti. Kod oko 70% bolesnika epizoda artritisa traje do 6 meseci. Recidivi se javljaju kod 50-75%, sakroilijačni artritis kod do 40%, spondilitis kod 12-15%, a hronični artritis kod 10-16% bolesnika, posle 20 ili više godina od početka bolesti.

Antibiotici se primenjuju za lečenje uvedne urogenitalne ili intestinalne infekcije ili njenog recidiva (prevencija recidiva artritisa) ili za lečenje artritisa kada je dokazano prisustvo bakterija u zglobu.

Ključne reči: Reiterov sindrom, reaktivni artritis, dijagnostički kriterijumi, akutni prednji uveitis, prevalencija kod žena, infekcijski artritis, antibiotska terapija, ishod.

Acta rheum Belgrad 2005; 35(1-2):

Dijagnostički kriterijumi

Dijagnoza Reiterovog sindroma (RS), odnosno reaktivnog artritisa (ReA) se postavlja na osnovu različitih kriterijuma: od zahteva za potpuni trijas (artritis, uretritis, konjunktivitis), preko najčešćih, da artritis koji se javlja posle akutnog uretritisa (cervicitisa) ili akutnog enterokolitisa predstavlja RS/ReA do nalaza samo artritisa neobjašnjive prirode koji je lokalizovan u manje od 6 zglobova i traje do 2 meseca (tabela 1).

Dosadašnje kliničko iskustvo u velikim grupama bolesnika (25), uključujući i naše (17,26) i na bolesnicima sa RS/ReA ispoljenim posle epidemija akutnog enterokolitisa različite prirode (šigele, salmonelle, jersinije, kampilobakter) (13-15, 21) pokazalo je da je postretritiski/cervicitiski ili postenterokolitiski artritis RS/ReA.

Zapaženo je da se bolest može ispoljiti i bez (kliničkih) znakova uvedne infekcije (uretritisa ili enterokolitisa) (17,79) i bez konjunktivitisa, sa nalazom, kod nekih, samo pojedinih mukokutanih promena, što je obeleženo kao "inkompletni RS" (27). Prema našem iskustvu, kod oko 30% bolesnika sa RS postoji samo oboljenje lokomotornog sistema (artritis, enteozitis, daktilitis, sakroiliitis) kao jedina klinička manifestacija bolesti (28,29), što je u skladu i sa kasnijim nalazima drugih (30).

Tabela 1.
Dijagnostični kriterijumi Reiterovog sindroma (reaktivnog artritisa)

- Trijas: uretritis, artritis, konjunktivitis (1-3).
- Artritis koji se javlja posle negonokoknog uretritisa (venerični artritis) (4-8)
- Epizoda perifernog artritisa koji traje duže od jednog meseca, udružen sa uretritisom ili cervicitisom (11).
- Artritis perifernih zglobova udružen sa jednim ili više od sledećih: promene na noktima (hiperkeratoza ili oniholiza); mukokutane promene (keratodermija ili oralne ulceracije); daktilitis; entezopatije (bol u peti-plantarni fascitis ili Ahilov tendinitis); klinički sakroiliitis (12).
- Artritis koji se javlja posle akutne dijareje, odnosno akutnog enterokolitisa (13-16).
- Artritis koji se javlja posle akutne urogenitalne (uretritis, cervicitis) ili intestinalne infekcije (akutni enterokolitis) (9,10,17-19).
- Artritis i uretritis ili konjunktivitis + keratodermija ili balanitis (19a).
- Seronegativni asimetrični artritis, pretežno donjih ekstremiteta, udružen sa jednim ili više od sledećih: uretritis (cervicitis), akutna dijareja, inflamacijsko oboljenje oka, mukokutane promene (balanitis, ili oralne ulceracije ili keratodermija). Isključiti ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis i druge reumatske bolesti (20).
- Artritis i jedan ili više od sledećih: uretritis, balanitis, konjunktivitis, iritis (21).
- Artritis perifernih zglobova i dva od sledećih: uretritis, mukokutane promene, konjunktivitis (uveitis) (22).
- 1) Artritis (asimetrični, mono-ili oligoartritis, donji ekstremiteti); 2) Simptomi prethodne infekcije (uretritis ili enteritis) koja se javila do 6 nedelja pre početka artritisa i 3) dokaz za prethodnu infekciju (serološki, kultura, PCR) ili za perzistirajuću sinovijalnu infekciju (23).
- Artritis neobjašnjive prirode, u kome je zahvaćeno najviše 6 zglobova i koji traje do 2 meseca (24).

Ne postoji saglasnost o maksimumu dužine intervala od početka primarne infekcije do pojave artritisa: 4, 6, ili 12 nedelja (23, 31). Mislimo da on ne treba da bude duži od 4 nedelje, da bi se isključila mogućnost ko incidencije akutnog uretritisa odnosno akutne dijareje i artritisa druge prirode.

Za dijagnozu RS/ReA treba koristiti sve odlike bolesti (tabela 2).

Tabela 2.
Odlike RS/ReA, ispoljene u toku bolesti, kod 762 naša bolesnika (26)

1. Muški pol (91%);
2. Starost u početku bolesti: 20-29 (47,7%) odnosno 20-39 godina (72,0%);
3. Akutni početak, subakutni tok artritisa;
4. Artritis: oligoartikularan (71%), asimetričan (>60%), pretežno lokalizovan u donjim ekstremitetima (99%), često samo u donjim ekstremitetima (60%);
5. Entezitisi petne kosti - jednostrano ili obostrano (52%);
6. Inflamacijski bol u lumbosakralnom predelu (50%);

7. Radiološki sakroiliitis: u akutnom obliku kod 16% bolesnika - kod većine unilateralno.
8. Daktilitis stopala (n= 127; 22%);
9. Akutni konjunktivitis (36%), akutni prednji uveitis (13%);
10. Mukokutane promene: balanitis (17%), keratodermija (13%), stomatitis (3,5%*).
11. Nalaz antigena HLA-B27 (n=452) kod 90%; kod zdravih 11,8%.

*Neredovno tražen: učestalost je verovatno veća

Mislimo da je podatak o pojavi bolesti kod krvnih srodnika od malog značaja za dijagnozu (retko se nalazi!), ali postoji i suprotno mišljenje (23).

Postavljanje tačne dijagnoze RS/ReA ima višestruki značaj:

- psihološki - za bolesnika (zna se priroda bolesti);
- ne rade se nepotrebna, invazivna ili skupa ispitivanja;
- sprovodi se odgovarajuće lečenje;
- za prognozu toka, ishoda i radne sposobnosti.

Naziv "nediferentovane spondiloartropatije" predložen je za grupu bolesti koje po simptomima i znacima upućuju na spondiloartropatiju (artritis perifernih zglobova - pretežno donjih ekstremiteta, entezitis, sakroiliitis, daktilitis, iritis, HLAB27), ali ne ispunjavaju dijagnostičke kriterijume ni za jednu od njih (32,33). Predloženi su klasifikacijski kriterijumi za spondiloartropatije (SPA) (tabele 3 i 4) koji bi bili manje restriktivni od postojećih dijagnostičkih kriterijuma i uključivali bi atipične, nepotpune ili početne oblike bolesti.

Tabela 3.

Klasifikacijski kriterijumi Evropske studijske grupe za spondiloartropatije (34)

1. Inflamacijski bol u kičmi ili Sinovitis: asimetrični ili pretežno lokalizovan u donjim ekstremitetima
i jedan ili više od sledećih nalaza:
2. - Pozitivna porodična anamneza
 - Psorijaza
 - Inflamacijsko oboljenje creva
 - Uretritis, cervicitis ili akutna dijareja koji se javljaju do na mesec dana pre artritisa
 - Bol u glutealnom predelu, naizmenično sa leve i desne strane
 - Entezopatija u predelu pete,
 - Sakroiliitis

Senzitivnost kriterijuma iznosi 87%, specifičnost 86,7%. Nalaz antigena B27 ne menja značajno ukupan učinak (senzitivnost 82,6%, specifičnost 89,2%).

Na kriterijume Evropske studijske grupe za spondiloartropatiju mogu se staviti dve primedbe:

1. Osoba sa inflamacijskim bolom u kičmi i asimetričnim artritisom donjih ekstremiteta ne može se klasifikovati kao SPA, a prema nalazima Studijske grupe njihova specifičnost je 82,5% odnosno 89,1%!

2. Ne koriste klasifikacijske mogućnosti i nekih drugih nalaza: mukoznih ulceracija (specifičnost 97,3%), akutnog prednjeg uveitisa (97,2%), daktilitisa (96,4%) ili antigena HLA-B27 (90,8%). Tako se osobe sa inflamacijskim bolom u krstima ili sinovitisom pretežno donjih ekstremiteta i balanitisom i/ili uveitisom i/ili daktilitisom i/ili antigenom HLA-B27 ne mogu klasifikovati u SPA, što ove kriterijume čini dosta restriktivnim.

Tabela 4.
Klasifikacijski kriterijumi Amora i sar. (35)

A. Simptomi i znaci (sadašnji ili raniji)	Bodovi
1. Noćni bol i/ili jutarnja ukočenost lumbalnog ili dorzalnog predela	1
2. Asimetrični oligoartritis	2
3. Bol u glutelanom predelu ako je alternirajući	1 ili 2
4. Daktilitis šaka ili stopala	2
5. Bol u peti ili druga entezopatija	2
6. Iritis	2
7. Nagonokokni uretritis ili cervicitis u toku manje od mesec dana pre pojave artritisa	1
8. Akutna dijareja u toku manje od mesec dana pre pojave artritisa	1
9. Psorijaza, balanitis ili inflamacijsko oboljenje creva (ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest)	2
B. Radiološki nalazi	
10. Sakroiliitis (obostrani, 2. stepena ili jednostrani 3. stepena)	3
C. Genetski faktori	
11. Nalaz antigena HLA-B27 i/ili porodična anamneza o ankilozirajućem spondilitisu, reaktivnom artritisu, psorijazi, uveitisu ili hroničnoj enteropatiji.	2
D. Terapijski odgovor	
12. Jasno poboljšanje u toku 48 sati posle primene NSAIL-a ili brzo pogoršanje bola posle njihovog prekida.	2

Smatra se da bolesnik ima spondiloartropatiju ako zbir bodova iznosi 6 ili više od toga. Specifičnost kriterijuma je 86,6%, a senzitivnost 90%.

Naše primedbe na Amorove kriterijume

a) Kriterijumi 7. i 8. su malo vrednovani. Za dijagnozu (te i klasifikaciju) ReA/RS značajniji je nalaz akutnog uretritisa/cervicitisa ili akutne dijareje/enterokolitisa nego entezopatije ili akutnog uveitisa.

b) Precenjeno je reagovanje na nesteroidne antiinflamacijske lekove. Prema Evropskoj studijskoj grupi za SPA (34) senzitivnost pozitivnog efekta NSAIL-a je iznosila 65,4%, a specifičnost 49%.

c) Osnovna primedba se odnosi na veliku restriktivnost kriterijuma. Tako se, prema našoj analizi, dijagnoza jedne od spondiloartropatija može postaviti sa oko 65 kombinacija kriterijuma čiji je zbir manji od,6 od kojih se više od 40 kombinacija odnosi na RS/ReA. (tabela 5).

Tabela 5.

Kombinacije simptoma i znakova sa kojima se može postaviti dijagnoza RS/ReA, a ne ispunjavaju Amorove kriterijume za SPA

Ur, Ar	Ur, Ar, IBK
Ur, Dak	Ur, Dak, IBK
Ur, Ar, Dak	Ur, Ent, IBK
Ur, Ar, Ent	Ur, Dak, Ent
Ur, Ar, APU	Ur, Ar, B27+
Ur, Dak, APU	Ur, Dak, B27+
Ur, Ar, Bal	Ur, Ent, B27+
Ur, Dak, Bal	Ur, IBK B27+
Ur, Ent, Bal	Ur, IBK, APU
Ur, Ent, APU	Ur, Bal, IBK
	Ur, Bal, APU

Iste kombinacije postoje i kod enteropatijskog oblika RS/ReA!

Skraćenice: Ur=uretritis; Ar= asimetrični oligoartritis; Dak=daktilitis stopala; Ent=entezopatija pete; APU=akutni prednji uveitis; Bal=balanitis; IBK=inflamacijski bol u krsnom (LS) predelu

Akutni prednji uveitis

Obično se smatra da je akutni prednji uveitis /iritis, iridociklitis/ (APU) jedna od sistemskih manifestacija spondiloartropatija, te i reaktivnog artritisa i često se upotrebljava kao jedan od klasifikacijskih ili dijagnostičkih kriterijuma za ReA (20-22, 35).

Postoje indirektni pokazatelji da je pojava APU u toku spondiloartropatije (i ReA) koincidencija dve posebne bolesti, u čijim patogeneza postoji zajednički činilac - antigen HLA-B27 (2,36-43). Ovakvo shvatanje objašnjava mnoge nalaze koji se nisu mogli razumeti kada se uveitis smatrao sistemskom (visceralnom) manifestacijom spondiloartropatija, kao što su:

1. Pojava uveitisa u bilo kom periodu spondiloartropatije: do 9 godina pre početka spondilitisa, do 17 godina pre početka Reiterovog sindroma ili godinama posle zalečenog ataka Reiterovog sindroma (43,44).
2. Odsustvo pozitivne korelacije između evolucije uveitisa i spondiloartropatije (43).
3. Pojava APU kod oko 25% bolesnika sa SPA i nalaz 30% do 60% B27 pozitivnih bolesnika sa APU, bez prateće spondiloartropatije (42).
4. Istovetna klinička slika uveitisa (a) kod B27 pozitivnih bolesnika sa ili bez spondiloartropatije i b) kod bolesnika sa bilo kojom spondiloartropatijom (45,46) koje se, inače, međusobno razlikuju klinički i radiološki.
5. Različita učestalost APU kod bolesnika sa SPA, što zavisi od prevalencije B27 antigena (najveća kod bolesnika sa spondilitisom ili Reiterovim sindromom).
6. Familijarna pojava (kod krvnih srodnika) uveitisa bez spondiloartropatije (47,49); pojave uveitisa kod jednog a spondiloartropatije, najčešće spondilitisa, kod drugog srodnika (47).
7. Preko B27 antigena jednog roditelja može da se prenosi spondilitis, a preko B27 antigena drugog - uveitis (49).
8. Lečenje uretritisa antibioticima sprečava ili smanjuje pojavu RS ili recidiva bolesti, ali ne utiče na pojavu recidiva uveitisa (50).

9. Prednji granulomatozni uveitis, zadnji uveitis i hronični uveitis, koji su B27 negativni, ne pojavljuju se kod bolesnika sa spondiloartropatijama (51-54).
10. U reumatoidnom artritisu, koji ima mnogo ispoljenije sistemske manifestacije, uključujući i očne (episkleritis, skleritis), akutni prednji uveitis se ne pojavljuje.

Prihvati li se stav da pojava APU u toku spondiloartropatija predstavlja koncidenciju dve bolesti, odnosno da je APU poseban klinički entitet, moraju se izmeniti mnoga dosadašnja shvatanja.

1. Reumatički iridociklitis (uveitis) ne postoji;
2. Akutni prednji uveitis ne može biti jedan od dijagnostičkih kriterijuma za spondiloartropatije, te i za RS/ReA (20-22,35).
3. Pojava APU u toku reaktivnog artritisa nije reaktivne prirode ("reaktivni iritis") (60).
4. Akutni prednji uveitis nije sistemska manifestacija spondiloartropatija, odnosno, kada se javi pre nje ne predstavlja monosimptomski oblik spondilitisa (54a), prvi znak "spondilitisne dijateze" (54b) ili prvi i jedini znak Reiterovog sindroma ili njegovog recidiva (44).

Kod svakog bolesnika sa APU treba izvršiti HLA tipizaciju (41,42,45,55). Nalaz antigena HLA-B27 (a) isključuje granulomatozni uveitis (sarkoidoza, tuberkuloza); b) predodređuje kliničku sliku, dužinu trajanja, moguću pojavu recidiva i dobru prognozu funkcije vida; c) ukazuje na moguće prisustvo jedne od SPA, naročito spondilitisa ili RS/ReA. Oftalmolog će APU lečiti prema principima oftalmologije ne obraćajući pažnju na eventualne postojeće reumatsko oboljenje.

Učestalost Reiterovog sindroma - reaktivnog artritisa kod žena

Reiterov sindrom je opisivao kao bolest muškaraca: žene su činile 3-10% bolesnika (6,13,18,21,25,26,56). Po nekima, RS se javlja jednako često kod oba pola (57-60). Ove razlike u nalazima proističu iz više razloga:

- Urogenitalna infekcija kod žena se teže dokazuje nego kod muškaraca; pretpostavlja se da njen blaži tok ne proizvodi imunološku reakciju neophodnu za pojavu reaktivnih manifestacija.
- Kod žena su česti inkompletni oblici, naročito u početku bolesti, te se ona lako previdi (12).
- Objavljene grupe bolesnika, sa nalazom malog broja žena, obično su proizilazile iz muške populacije (vojnici, bolesnici s negonokoknim uretritisom) (13,14,15,25).

Kod bolesnika sa enterogenim reaktivnim artritisom (posle infekcije sa salmonelama, jersinijama, kampilobakterom) broj žena i muškaraca je približno jednak (19a,21,30,62-64) (tabela 6).

Tabela 6.
Učestalost Reiterovog sindroma - reaktivnog artritisa kod žena

Autori, god	Broj bolesnika sa RS/ReA	Broj (%) žena	
A. Urogenitalni oblik			
Keat i sar, 1979 (6)	57	5 (8,8)	
Schilling, 1977 (56)	147	5 (3,4)	
Csonka, 1979 (25)	410	10 (2,4)	
Fox i sar, 1979 (19)	131*	19 (14,5)	
Leirisalo i sar, 1982 (21)	160	8 (5,0)	
Mladenović i sar, 1986 (61)	42	4 (9,5)	
Sideljnikova, 1991 (62)	180	12 (6,7)	
B. Enteropatijski oblik			
Paronen, 1948 (13)	344**	34 (9,9)	šigeloza
Calin, 1979 (19a)	286***	164 (57,0)	jersinioza, salmoneloza
Leirisalo i sar, 1982 (21)	144	75 (52,1)	jersinioza
Mladenović i sar, 1986 (61)	42	10 (23,8)	
Sideljnikova, 1991 (62)	220	84 (38,2)	
Kvien i sar, 1994 (30)	27	10 (37,0)	
Leirisalo-Repo i sar, 1997 (64)	63	28 (44,4)	salmoneloza
Hannu i sar, 2004 (63)	11	8 (72,7)	Kampilobakter
* 88% bolesnika sa urogenitalnim oblikom			
** pretežno vojnička populacija			
*** prikupljeno iz literature			

Kod naših 190 bolesnika sa monosimptomskim oblikom RS (kod kojih nije bilo kliničkih znakova o uvodnoj infekciji) žene su činile 12%, tj. tri puta više nego u grupi od 240 bolesnika sa sigurnim RS (4%) (65).

Može se zaključiti da žene čine 5-10% bolesnika sa urogenitalnim i oko 50% bolesnika sa enteropatijskim oblikom RS/ReA.

Lečenje antibioticima

U reaktivnim artritisa, prema prihvaćenoj definiciji, antibiotici ne deluju na artritis (66). Oni su se, ipak, ponekad primenjivali jer se artritis javljao posle akutne infekcije urogenitalnog ili intestinalnog trakta, a po svojim odlikama (akutni u početku, febrilnost, veoma ubrzana sedimentacija eritrocita) bio je sličan infekcijskom artritisu ili reumatskoj groznici, posebno kada je uvodna infekcija subklinička, a artritis monoartikularan.

Antibiotsko lečenje ReA je bilo aktuelno devedesetih godina prošlog veka kada su Lauhio i sar. saopštili značajno poboljšanje hlamidijskog artritisa posle tromesečnog lečenja lymecyclinom, oblikom tetraciklina (67). Nije se obratila dovoljna pažnja da je broj lečenih bolesnika sa hlamidijskim artritisa bio mali (12 lečenih, 0 na placebo) i da su bolesnici kontrolne grupe imali teži oblik bolesti. Neobičan je bio i zaključak da kod bolesnika sa enteropatijskim oblikom ReA nije bilo terapijskog efekta. Nalaz hlamidijskih antigena (DNA, RNA) i, povremeno, retikularnih ili elementarnih tela (oblika hlamidija), u

sinoviji ili sinovijskoj tečnosti zgloba i pretpostavka da Reiterov sindrom nije reaktivne već infekcijske prirode bili su dovoljni dokazi Schumacheru i sar. da predlože dugotrajnu antibiotsku terapiju kod bolesnika sa veneriskim (hlamidijskim) oblikom Reiterovog sindroma (68).

Učestala kontrolisana primena različitih antibiotika - oksitetraciklin (5), monociklin (69) doksiciklin (70,71), ciprofloksacin (72-75) - uglavnom je bila bez efekta. Kontrolni pregled bolesnika Lauhia i sar. posle 10 godina je pokazao da prethodno "uspešno" lečenje nije uticalo na prirodni tok bolesti (76). U evropskoj (EULAR) multicentričnoj studiji (12 zemalja) na 152 bolesnika sa ReA, od kojih je 81 lečen azitromicinom, a 71 dobijao placebo u toku 12 nedelja i bili praćeni još 12 nedelja, azitromicin je bio bez efekta (24). Treba istaći da su dijagnostički kriterijumi za izbor bolesnika bili neuobičajeni: artritis koji traje do dva meseca i zahvata do 6 zglobova i isključenje drugih reumatskih bolesti - septičkog i kristalnog artritisa, lajmske bolesti i reumatske groznice); samo 16% bolesnika je imalo uretritis, 5% dijareju, 20% očne nenormalnosti, 24% genitourinarne nenormalnosti i 52% antigen B27. Pregled urina je samo kod 12 od 130 bolesnika ukazivao na hlamidijsku infekciju i ni u jednom od 25 primeraka sinovijske tečnosti nisu otkriveni hlamidijski antigeni. Autori priznaju da bi ovi bolesnici umesto reaktivnog artritisa mogli da imaju nediferentovanu akutnu spondiloartropatiju.

Sadašnji stav je da antibiotike ne treba primenjivati za rutinsko lečenje ReA (24,77-79), ali ih treba upotrebiti (50,60,68,77,78):

- za lečenje postojeće urogenitalne (uretritis, cervicitis) ili enteralne infekcije;
- za lečenje ReA kada je dokazano prisustvo hlamidije u zglobovima;
- za sprečavanje recidiva ReA pri pojavi akutne urogenitalne infekcije.

Treba rutinski lečiti sve bolesnike sa akutnom urogenitalnom infekcijom, čime se smanjuje učestalost reaktivnog artritisa.

Reiterov sindrom - infekcijski artritis?

Iako se više od 35 godina Reiterov sindrom smatra reaktivni artritisom (80,81) i poslednjih godina naziv "reaktivni artritis" je prihvaćen kao sinonim za RS, više od 40 godina sakupljaju se dokazi da je RS infekcijski artritis (82), odnosno da se u sinovijskoj tečnosti ili u sinovijskom tkivu mogu naći živi mikroorganizmi ili njihovi antigeni delovi, što se pre svega odnosi na hlamidiju (*Chlamydia trachomatis*) (tabela 7).

Tabela 7.

Nalazi koji ukazuju da je urogenitalni oblik Reiterovog sindroma infekcijske prirode

a) Direktni pokazatelji:

- nalaz hlamidije, njenih retikularnih ili elementarnih tela u sinoviji ili sinovijskoj tečnosti.

b) Indirektni pokazatelji:

- nalaz antigenih delova hlamidija ili hlamidijskih RNK ili DNK u sinoviji ili sinovijskoj tečnosti;
 - povišen titar antihlamidijskih antitela u sinovijskoj tečnosti;
 - pozitivan test proliferacije limfocita sinovijske tečnosti u prisustvu hlamidijskog antigena.
-

Hlamidije su retko nalažene u zglobovima. Objavljeni rezultati se odnose na mali broj bolesnika sa RS (83). Najveće grupe bolesnika su objavili Engleman i sar. 1969 (hlamidije izolovane kod 6 od 34 bolesnika odnosno kod 18%), Shubin i sar. 1986 (26/42, 62%) i, kod nas, Pavlica 1977 (4/18, 22%). Tako postoji shvatanje da je urogenitalni oblik RS/ReA verovatno infekcijski artritis (68,79,86). Iz zglobova bolesnika sa Reiterovim sindromom izolovane su i mikoplazme (*Ureaplasma urealyticum*) kod 15-39% obolelih (83,86).

Hlamidije žive isključivo intracelularno, u monocitima, kojim iz urogenitalnog trakta mogu dospeti u druge delove organizma, te i u zglobove. Opisivana je pojava miokarditisa, endokarditisa,

hepatitisa, peritonitisa i meningoencefalitisa izazvanih hlamidijama ili u toku hlamidijske infekcije (83). Možda se antigeni delovi ili hlamidijska RNK i DNK mogu otkriti u organima bogatim retikulsko-endotelijumskim sistemom (limfne žlezde, slezina, jetra, pluća i kostna srž) kome pripadaju i monociti tkiva (histiociti). Antigeni delovi enterobakterija (jersinije, salmonele, šigele), ali ne i žive bakterije, nađeni su u zglobovima bolesnika s enteropatijskim oblikom RS/ReA (83). Gram negativne enterobakterije mogu izazvati pravi infekcijski (septički, gnojni) artritis (87-89).

Prema tome ostaju dileme:

1. Da li je urogenitalni oblik RS/ReA infekcijski hlamidijski artritis ili su hlamidijski antigeni, RNK, DNK i žive bakterije samo fagocitovan materijal u monocitima na prolazu do krajnjeg odredišta, pri čemu se hlamidije ponašaju kao saprofiti?
2. Ako je urogenitalni (hlamidijski) artritis infekcijske prirode (a) šta je s enteropatijskim oblikom RS/ReA, (b) zašto je antibiotska terapija nedelotvorna i (c) da li će se naziv "reaktivni artritis" promeniti u "infekcijski artritis"?

Tok i ishod Reiterovog sindroma - reaktivnog artritisa

Neusaglašenosti o toku, ishodu i prognozi RS/ReA potiču iz više razloga:

1. Navodi se (a) da su zglobni simptomi akutni, kratkotrajni i prolazni (5,90) ili da bolest obično spontano prolazi za 6 nedelja do 6 meseci, sa potpunom remisijom i normalizovanjem funkcije perifernih zglobova (91), ali i (b) da posle dužeg praćenja bolesti oko 80% bolesnika ima izvesnu aktivnost bolesti (19) i da je RS značajno hronično reumatsko oboljenje (92).

2. Ne postoji saglasnost o definiciji hroničnog RS/ReA. Ne može se prihvatiti stav "ekspertske grupe" za RS/ReA da je hronični artritis onaj koji traje duže od 6 meseci (23). Artritis u ovoj bolesti može da traje i 1-2 godine (30,93-96). Isto tako, pri analizi hroničnosti bolesti upotrebljavaju se nejasne definicije: laka hronična aktivnost (1), hronični zglobni simptomi (97), blago zglobne tegobe, hroničan tok (64), dosadni simptomi (19).

3. Subakutni tok se ne spominje, a to je najprikladniji opis artritisa u RS/ReA. Entezopatije u predelu pete (plantarni fascitis, pripoj Ahilove tetive), često obostrane, mogu da traju i 2-4 godine (kod jednog našeg bolesnika 6 godina), ostavljajući radiološke promene zalečenog procesa. Radiološke promene u sakroilijačnim zglobovima (sakroiliitis) mogle bi biti znak hroničnosti bolesti.

4. Analizirane grupe bolesnika posle 10-20 godina od početka bolesti nisu (dovoljno) reprezentativne. Obično potiču iz akademskih ili specijalističkih ustanova, sa velikim brojem težih bolesnika. Tako je u Schillingovoj grupi od 147 bolesnika sa Reiterovim sindromom 59% bolesnika imalo hronični oblik bolesti (56)! Pozivu za kontrolni pregled Sairanena, Paronena i sar., posle 20 godina od prve epizode bolesti, verovatno su se odazvali pretežno oni sa postojećim, hroničnim tegobama (97). Sa prihvatljivom sigurnošću može se znati trajanje prve epizode artritisa, a manje sigurno učestalost recidiva artritisa i kasnija pojava sakroilitisa i spondilitisa.

Artritis traje od nekoliko nedelja do 12 meseci (retko duže), najčešće 3-6 meseci (1,2,13-15,26,60,80,93,97,98). U grupi od oko 300 bolesnika Paronena kod 68% bolesnika artritis je trajao do 5 meseci (13), a u grupi od oko 280 bolesnika Barnarda i sar. artritis je trajao do 6 meseci kod 58%, do 10 meseci kod 79%, a do 12 meseci kod 85% bolesnika (15). U našoj grupi od 762 bolesnika sa RS, trajanje artritisa, na 485 epizoda poznatog trajanja, iznosila je: do 3 meseca 32%, do 6 meseci 70%, do 9 meseci 83%, do 12 meseci 93% epizoda (26). Prema tome, prognoza prve epizode je dobra: i kod produženog i teškog oboljenja zglobova može se očekivati potpuno ozdravljenje (1,60,96)

Recidivi artritisa se pojavljuju kod 50-75% bolesnika praćenih 10 ili više godina (1,94,95,100), najčešće u intervalima od 1 do 5 godina posle prvog ataka, ali vrlo retko i posle 22-36 godina od početka bolesti (95,97,100). Neki bolesnici imaju 6-10 recidiva (1,93,101). U recidivima artritis je obično blaži i kraće traje nego u prvom napadu (1).

Sakroilijačni artritis može postojati već u prvoj godini bolesti, ali mu se učestalost povećava tokom vremena. Nađen je kod 32-38% bolesnika posle 10-15 ili više godina od početka bolesti (1,94,97,100,102,103). Učestalost sakroilijačnog artritisa kod 762 naša bolesnika prikazana je u tabeli 8.

Tabela 8.

Učestalost sakroilijačnog artritisa kod naših bolesnika u različitim oblicima bolesti (26)

Oblik bolesti	Sakroilijačni artritis		Ukupno
	Jednostran	Obostran	
	broj bolesnika	broj bolesnika	
Akutni (n=517)	43	40	83 (16,1%)
Recidivirajući (n=176)	27	48	75 (42,6%)
Hronični (n=69)	0	65	65 (94,2%)
Ukupno (n=762)	70	153	233 (29,3%)

Spondilitis je nađen kod 12-15% bolesnika, posle 10-20 godina od početka bolesti (94,97).

Učestalost hroničnog artritisa je teško proceniti zbog, kako je već rečeno, neusklađene definicije hroničnog artritisa. Postojanje aktivne ili perzistirajuće bolesti saopšteno je kod 50% do 83% duže praćenih bolesnika (1,19,21,92,97), ali je prava učestalost hroničnog, erozivnog artritisa perifernih zglobova, pretežno stopala, verovatno 10-16% (21,26,64,93).

Lošiju prognozu imaju bolesnici sa generalizovanom keratodermijom (→ hronični artritis). Prognoza je bolja kod B27 negativnih bolesnika (vrlo retko dobijaju sakroiliitis, spondilitis, hronični artritis, uveitis) (64,104,105).

Posle 15-20 godina od početka bolesti 60-80% bolesnika je imalo normalnu radnu sposobnost (19,97,100), oko 25% je moralo da promeni radno mesto ili da radi sa skraćenim radnim vremenom (106), a samo 3-4% bolesnika je bilo potpuno radno nesposobno (97,100). Po Foxu i sar. prognoza radne sposobnosti je lošija. Od njihovih 122 bolesnika sa RS, posle prosečno 5,6 godina od početka bolesti, 16% je moralo da promeni posao, a 11% nije bilo sposobno za rad (19). Smrtnost je retka. Csonka je saopštio 4 smrtna ishoda na 410 bolesnika (25), Amor 2 na 155 (94), a mi smo imali 2 smrtna ishoda na više od 700 bolesnika. Saopšteni uzroci smrti bili su: aortna insuficija, potpuni blok srca, amiloidoza, generalizovana keratodermija (→kaheksija → sepsa).

LITERATURA

- Weinberger HW, Ropes MW, Kulka JP et al. Reiter's syndrome, clinical and pathological observations. A long term study of 16 cases. *Medicine* 1962; 41: 35-91.
- Lövgren O. Syndroma Reiter. *Acta Rheum Scand* 1956; 2:11-16.
- Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *New Engl J Med* 1983;309:1606-1615.
- Dworkin MS, Schoemaker PS, Goldoft MJ e al. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1010-1014.
- Harkness AH. Reiter's disease. *Brit J Vener Dis* 1949;25:185.
- Popert AJ, Gill AJ, Laird SM. A prospective study of Reiter's syndrome. An interim report on the first 82 cases. *Brit J Vener Dis* 1964;40:160.
- Keat AC, Maini RN, Pergum CD et al. The clinical features and HLA associations of reactive arthritis associated with non-gonococcal urethritis. *Quart J Med* 1979;190:323-342.
- Reynolds DF, Csonka GW. Radiological aspects of Reiter's syndrome and arthritis associated with urethritis. *J Fac Radiol (London)* 1958;9:37-43.
- Murray RS, Oates JK, Young AC. Radiological changes in Reiter's syndrome and arthritis associated with urethritis. *J Fac Radiol (London)* 1958;9:37-43.

9. Good AE. Reiter's disease. *Postgrad Med* 1977;61:153-158
10. Sharp JT. Reiter's syndrome (Reactive arthritisi) U: *Arthritis and allied conditions*, Lea &Febiger, Philadelphia, 1985;841-849.
11. Willkens RF, Arnett FC, Bitter T et al. Reiter's syndrome. Evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Arthritis Rheum* 1981;24:844-849.
12. Smith DL, Bennett RM, Regan MG. Reiter's disease in women. *Arthritis Rheum* 1980;23:335-340.
13. Paronen I. Reiter's disease. A study of 344 cases observed in Finland. *Acta med Scand* 1948;131, suppl 212,1-114.
14. Pernod J, Mémin Y. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter in Algérie (a propos de 122 cas). *Sem Hôp Paris* 1961;37:2291-2304.
15. Bernard JG, Badrouillard R, Feline A et al. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Étude clinique et thérapeutique, (a propos de 310 observations). *Sem Hôp Paris* 1964;40:1935-1941.
16. Hancock JAH, Mason RM. Reiter's disease. U: *Progress in clinical rheumatology*, ed A ST J Dixon, Churchill Ltd, London, 1965;201-219.
17. Mladenović V. Reiterova bolest. Analiza kliničkih promena u 233 bolesnika. *Acta rheum Belgrad* 1977;7:95-114.
18. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis, Noth-Holland Publ Comp Amsterdam, 1976, str 239
19. Fox R, Calin A, Gerber RC et al. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome - an analysis of 131 consecutive patients. *Ann Int Med* 1979;91:190-193.
- 19a. Calin A. Reiter's syndrome and reactive arthropathy:sex distribution. *Scand J Rheumatol* 1979;suppl 32:41-44.
20. Calin A. Reiter's syndrome. U: *Textbook of rheumatology*, eds. WN Kelley, ED Harris, S. Rudy, CB Sledge, Saunders Comp, Philadelphia, 1981;1033-1046.
21. Leirisalo M, Skylve G, Kousa M et al. Follow-up study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 1982;25:249-259.
22. Russell AS, Butler MJ, Lentle BC. Scintigraphic evaluation and prognosis of patients with Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1979; 38 (suppl.1):34-37
23. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Siepr J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations of reactive arthritisi. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International workshop on reactive arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999, *J Rheumatol* 2000;27:2185-2192.
24. Kvien TK, Gaston JSH, Bardin NT et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1113-1119.
25. Csonka GW. Clinical aspects of Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1979;38(suppl 1):4-7.
26. Mladenović V, Kerimović-Morina Đ. Kliničke, radiološke i imunogenetske odlike 762 bolesnika sa Reiterovim sindromom. *Acta rheum Belgrad* 1994; 24:7-28.
27. Arnett FC. Incomplete Reiter's syndrome: clinical comparisons with classical triad. *Ann Rheum Dis* 1979;38 (suppl1):4-7.
28. Mladenović V. Monosimptomski oblik Reiterovog sindroma. *Acta rheum Belgrad* 1983;13:53-62.
29. Mladenović V. Klinički spektar Reiterovog sindroma. X kongres reumatologa Jugoslavije. Zbornik plenarnih predavanja i rezimea radova, Galenika, Beograd, 1988, S-106.
30. Kvien TK, Glennås A, Melby K et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentations. *J Rheumatol* 1994;21:115-122.
31. Leirisalo-Repo M. Classification criteria for reactive arthritis - epidemiological experience. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:589.
32. Burns T, Marder A, Becks E et al. Undifferentiated spondylarthritis: a nosological missing link? *Arthritis Rheum* 1982; 25(suppl):142.
33. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin N Amer* 1992;18:187-202.

34. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European spondyloarthritis study group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-1227.
35. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondyloarthropathies. *Rev Rhum* 1990;57:85-89.
36. Brewerton DA, Caffrey M, Nichols A et al. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;2:994-996.
37. Woodrow JC, Mapstone R, Anderson J et al. HL-A27 and anterior uveitis. *Tissue Antigens* 1975;6:116-120.
38. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977;20:909-912.
39. Møller P, Vinje O, Olsen EG. HLA B27, sacro-iliitis and peripheral arthropathy in acute anterior uveitis. *Scand J Rheumatol* 1980;9:234-236.
40. Saari KM. Acute anterior uveitis and HLA antigens. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1984; suppl 165:18-26.
41. Mladenović V. Akutni prednji uveitis i zapaljenski reumatizam - manifestacije istog ili koincidencija dva različita oboljenja. *Acta rheum Belgrad* 1984;14:103-112.
42. Mladenović V, Parunović A, Blagojević M i sar. Akutni prednji uveitis, antigen HLA-B27 i zapaljenski reumatizam. *Srp arhiv* 1984;112:1125-1134.
43. Mladenović V, Kerimović-Morina Đ. Akutni prednji uveitis u Reiterovom sindromu. *Acta rheum Belgrad* 1996; 26(2):21-28.
44. Oates JK. Sacro-iliitis in Reiter's disease. *Brit J Vener Dis* 1958;34:177-181
45. Rothova A, Veenendaal WG van, Linssen A et al. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987;103:137-145.
46. Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin N Amer* 1992;18:143-151.
47. Saari KM. Family studies on uveitis and ankylosing spondylitis. *Am J Ophthalmol* 1977;83:424-425.
48. Derhaag PJFN, Linssen A, Broekema N et al. Inheritance of HLA-B27+ acute anterior uveitis: a family study. *Am J Ophthalmol* 1988;105:603-606.
49. Mladenović V, Matejić T, Protić-Pavlović R. Porodična pojava anklozirajućeg spondilitisa i akutnog prednjeg uveitisa. *Acta rheum Belgrad* 1983;13:107-114.
50. Bardin T, Enel C, Cornelis F et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992;35:190-194.
51. Mapstone R, Woodrow JC. HL-A 27 and acute anterior uveitis. *Brit J Ophthalmol* 1975;50:270-275.
52. Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin N Amer* 1992;18:143-151.
53. Wakefield D, Wright J, Penny R. HLA antigens in uveitis. *Aus Hum Immunol* 1983;7:89-93.
54. Ehlers M, Kissmeyer-Nielsen F, Kjerbye K et al. HL-A27 in acute and chronic uveitis. *Lancet* 1974;2:99.
- 54a. Kåss E. Diagnostic criteria in spondylarthritis ankylopoetica. *Acta Rheum Scand*
- 54b. Russell AS, Lentle MD, Percy JT et al. Scintigraphy of sacroiliac joints in acute anterior uveitis. *Ann Int Med* 1976;85:606-608.
55. Linssen A, Dekker-Saeys AJ, Dijkstra PF et al. The use of HLA-B27 as a diagnostic and prognostic aid in acute anterior uveitis in the Netherlands. *Doc Ophthalmol* 1986;64:217-223.
56. Schilling F. Das Reiter -Syndrome - klinisches Bild und Verlaufformen. *Das Fiessinger - Leroy - Reiter Syndrom. Französisch-Deutsche Rheumatage, Strassburger Symposium, Oktober 1977:97-102.*
57. Eastmond JC. Epidemic reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990;49:73-74.
58. Neuwelt MC, Borenstein DG, Jacobs RP. Reiter's syndrome: a male and female disease. *J Rheumatol* 1982;9:268-272.
59. Simon DG, Kaslow RA, Rosenbaum J et al. Reiter's syndrome following epidemic shigellosis. *J Rheumatol* 1981;8:969-973.

60. Toivanen A. Reactive arthritis: clinical features and treatment. U: Rheumatology, eds Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JC, Weinblatt WE, Weisman MH. Mosby, Edinburg 2003;1233-1240.
61. Mladenović V. Klinička, radiološka i imunogenetska obeležja postkolitnog i urogenitalnog oblika Reiterovog sindroma. Acta rheum Belgrad 1986;16:23-33.
62. Sideljnikova SM. Kliniko-patogenetičke aspekte reaktivnih artritis pri nekim kišičnjim i urogenitalnim infekcijama. Disertacija kandidata medicinskih nauka, Akademija medicinskih nauka SSSR, Moskva, 1981;1-28.
63. Hannu T, Kauppi M, Tuomala M et al. Reactive arthritis following an outbreak of Campylobacter jejuni infection. J Rheumatol 2004;31:528-530.
64. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T et al. Long term prognosis of reactive salmonella arthritis. Ann Rheum Dis 1997;56:516-520.
65. Roganović M, Mladenović V, Petrović R. Nepotpuni oblik Reiterovog sindroma s oboljenjem lokomotornog sistema kao jedine manifestacije Reiterovog sindroma. X kongres reumatologa Jugoslavije, Zbornik plenarnih predavanja i rezimea radova. Institut za reumatologiju, Beograd. 1988; S-107.
66. Aho K, Ahvonen P, Lassus A et al. HL-A27 in reactive arthritis. A study of yersinia arthritis and Reiter's disease. Arthritis Rheum 1974;17:521-526.
67. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lähdevirta J et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with Lymecycline in reactive arthritis, with special reference to chlamydia arthritis. Arthritis Rheum 1991;34:6-14.
68. Bardin T, Schumacher RH. Should we treat postvenereal Reiter's syndrome by antibiotics? J Rheumatol 1991;18:1780-1782.
69. Panay GS, Clark B. Monocycline in the treatment of patients with Reiter's syndrome (letter). Clin Exp Rheumatol 1989;7:100-101.
70. Williams R, Harrison HR, Tempest B, Rizzoli A. Chlamydial infection and arthritis (letter). J Rheumatol 1989;16: 846-847.
71. Wollenhaupt J, Hammer M, Pott HG, Zeidler H. A double-blind, placebo controlled comparison of 2 weeks versus 4 months treatment with doxycycline in Chlamydia-induced reactive arthritis (abstract). Arthritis Rheum 1997; 40, suppl 9:S 143.
72. Wakefield D, McCluskey P, Verma M et al. Ciprofloxacin treatment does not influence course of relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. Arthritis Rheum 1999; 42:1894-1897.
73. Sieper J, Fendler C, Laitko S et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. Arthritis Rheum 1999;42:1386-1396.
74. Hoogkamp-Korsanje JAA, Moesker H, Bruyn GAW. Ciprofloxacin v. placebo for treatment of Yersinia enterocolitica triggered reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59:914-917.
75. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Krttula U et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59:565-570.
76. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:655-658.
77. Sieper J, Braun J. Treatment of reactive arthritis with antibiotics. Br J Rheumatol 1998;37:717-720.
78. Toivanen A. Managing reactive arthritis. Rheumatology 2000;39:117-121.
79. Zeidler H, Kuipers J, Köhler L. Chlamydia-induced arthritis. Curr Opin Rheum 2004;16:380-392.
80. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. Acta Rheum Scand 1969;15:232-253.
81. Aho K, Ahvonen P, Lassus A et al. HL-A27 in reactive arthritis. A study of yersinia arthritis and Reiter's disease. Arthritis Rheum 1974;17:521-526.
82. Mladenović V. Reiterov sindrom - infekcijski artritis? Balneoclimatologia 1998;supl 1:29-33.
83. Hughes RA, Keat AC. Reiter's syndrome and reactive arthritis: a current view. Sem Arthritis Rheum 1994;24:190-210.

84. Engleman EP, Schachter J, Gilbert RJ et al. Bedsonia and Reiter's syndrome: a progress report (abstract). *Arthritis Rheum* 1969;12:292.
 85. Shubin SV, Orlova OE, Sidelnikova SM et al. Meeting of the All Union Centre on chlamidiosis; Collected works on chlamidial infection (Rus), Moscow, 1986, pp 82-85 (cit u 83).
 86. Pavlica Lj. Značaj prethodne infekcije hlamidijom i ureaplazmom u postretritiskom obliku Reiterovog sindroma. Disertacija, Vojnomedicinska akademija, Beograd, 1977.
 87. Warren CPW. Arthritis associated with Salmonella infections. *Ann Rheum Dis* 1970;29:483-487.
 88. Cariot M. Les manifestations articulaires des infections a Yersinia enterocolitica. *Rev Rhum* 1976;43:583-588.
 89. Mladenović V. Reaktivni artritis koji je izazvan Campylobacterom jejuni. *Acta rheum Belgrad* 1987;17:93-98.
 90. Wright V. U: Scott JT (ed) Copeman's Textbook of rheumatic disease, Churchill Livingstone, London, 1978;553.
 91. Primer on the rheumatic disease. *JAMA* 1973;223 (suppl 5): 71 (cit u 92).
 92. Calin A. Reiter's syndrome. U: Spondylarthropathies, ed. A Calin, Grune&Stratton, Orlando, 1984, 1984; 119-149.
 93. Csonka GW. The course of Reiter's syndrome. *Brit Med J* 1958;I:1088-1092.
 94. Amor B. Das Fiessinger-Leroy-Reiter syndrome - Evolution und Prognose. *Französisch-Deutsche Rheumatage, Strassburger Symposion*, eds H. Kaiser, F Delbarre, 1977:169-187.
 95. Mladenović V. Reiterov sindrom u 420 bolesnika. *Srp rhiv* 1983;111:1045-1060.
 96. Glennås A, Kvien TK, Melby K et al. Reactive arthritis: a favorable 2 year course and outcome, independent of triggering agent and HLA-B27. *J Rheumatol* 1994;21:2274-2280.
 97. Sairanen E, Paronen I, Mähönen H. Reiter's syndrome: a follow-up study. *Acta Med Scand* 1969;185:75-63.
 98. King AJ, Mason RM. Reiter's disease. U: Textbook of the rheumatic disease, ad WSC Copeman, Williams and Wilkins Comp, Baltimore, 1964; 512-529.
 99. Hannu TJ, Leirisalo-Repo M. Clinical picture of reactive salmonella arthritis. *J Rheumatol* 1988;11:1668-1671.
 100. Csonka GW. Long.term follow-up and prognosis of Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1979;38, suppl 1, 24-28.
 101. Csonka GW. Recurrent attacks in Reiter's disease. *Arthritis Rheum* 1960;3:164-168.
 102. Amor B. Reiter's syndrome: Long-term follow-up data. *Ann Rheum Dis* 1979;38, suppl 1:32-33.
 103. Leirisalo-Repo M, Sourante H. Ten-year follow-up study of patients with yersinia arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:533-537.
 104. Keat AC, Scott JT, Ridgway G et al. Sexually acquired reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38, suppl 1: 52-54.
 105. Mladenović V, Kerimović-Morina Đ. Reiterov sindrom - reaktivni artritis. I Neusaglašenosti nomentklature i kliničke slike. *Acta rheum Belgrad* 2004;34:35-42.
 106. Amor BA, Toubert AA. Reactive arthropathy, Reiter's syndrome, and eneteric arthropathy in adults. U: Oxford Textbook of Rheumatology, eds PJ Maddison, DA Isenberg, P Wood, DN Glass. Oxford University Press, 1993;699-709.
-

S U M M A R Y
Institute of Rheumatology-Belgrade

REITER'S SYNDROME - REACTIVE ARTHRITIS

II OTHER DISAGREEMENTS: DIAGNOSTIC CRITERIA, ACUTE ANTERIOR UVEITIS, PREVALENCE IN WOMEN,
REACTIVE OR INFECTIVE ARTHRITIS, ANTIBIOTIC TREATMENT, PROGNOSIS

VLASTIMIR MLADENović, ĐUNAJDAR KERIMović-MORINA

There are many diagnostic criteria for Reiter's Syndrome (Reiter's disease, reactive arthritis), ranging between the strict ones (the triad: arthritis, urethritis, conjunctivitis) and simple and unspecific ones (unexplained arthritis involving 6 or less swollen joints). The most practical criterion is: postarthritic or postenterocolitic arthritis is Reiter's syndrome, reactive arthritis. Many characteristics of acute anterior uveitis appearing in the course of spondyloarthropathies (ie RS) suggest that uveitis is an independent disease, coinciding with spondyloarthropathies. The disease is about 10 times more frequent in males in urogenital but equally frequent in both sexes in enteropathic form of the disease. Is chlamydial arthritis reactive or infective arthritis?

The arthritis episode in about 70% of patients lasts up to 6 months. According to long term followups relapses occur in 50-75%, sacroiliitis in up to 40%, spondylitis in 12-15% and chronic arthritis in 10-16% of patients. Antibiotics are not recommended for routine treatment of RS/ReA. They should be used for the treatment of trigger infection, of proven chlamydial arthritis, and for the prevention of relapses when urogenital infection appears.

Key words: Reiter's syndrome, reactive arthritis, diagnostic criteria, acute anterior uveitis, prevalence in women, infective arthritis, antibiotic treatment, prognosis

INSTITUT ZA REUMATOLOGIJU-BEOGRAD

XXIX REPUBLIČKO SAVETOVANJE O DEČJIM REUMATSKIM BOLESTIMA

Sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa

BEOGRAD

20. maj 2005. godine

Institut za reumatologiju

Recenzije radova izvršio Organizacioni odbor savetovanja

ETIO-PATOGENETSKE DILEME SISTEMSKE FORME JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA.

JELENA VOJNOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: SJIA često predstavlja diferencijalno-dijagnostički problem u odnosu na različite sindrome periodične febrilnosti (HIDS, TRAPS, PFAPA i dr.) a po svojim kliničkim manifestacijama sa dominacijom febrilog sindroma, kao i imunoregulatornim specifičnostima, izdvaja se od drugih oblika JIA. Najteža klinička komplikacija SJIA, sindrom aktivacije makrofaga (MAS), još jedan je razlog za postavljanje pitanja šta je prava etio-patogeneza ove forme JIA i treba li ga posmatrati i ispitivati odvojeno od ostalih kliničkih formi JIA u okviru nove grupe oboljenja nazvanih auto-inflamatornim poremećajima. SJIA predstavlja genetski kompleksnu bolest, studije rizika pokazale su udruženost od samo 15-17% sa specifičnim genskim polimorfizmom HLA DR gena što jasno govori da za nastanak bolesti mnogo veći značaj imaju geni van HLA kompleksa, tj. geni koji kodiraju različite imunske funkcije (geni za MIF, IL-6, MEFV gen i dr.). Izmenjena imunska regulacija, izmenjena produkcija citokina, imunogenetska predispozicija, latentna virusna infekcija, kao i latentna imunodeficijencija zajedničkim delovanjem verovatno omogućuju razvoj bolesti. Povećano prisustvo CCR5+ i CXCR3+ T limfocita koji su markeri Th1 tipa imunske regulacije, deficit produkcije perforin-a i granzima B što dovodi do potpunog ili delimičnog izostanka produkcije perforina kao i izmenjen proces apoptoze ćelije ukazuju na značaj ćelijama posredovanog imenskog odgovora. SJIA verovatno predstavlja jedinstven klinički entitet koji ima malo zajedničkog sa drugim tipovima JIA i pre se može smatrati autoinflamatornom nego autoimunskom bolešću.

Ključne reči: sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa, autoimunost, etiopatogeneza

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) predstavlja skup fenotipski heterogenih artropatija u detinjstvu. Sve je veći broj autora koji sistemsku formu JIA (SJIA) svrstava u autoinflamatorne, umesto autoimunske, sindrome za šta ima veliki broj razloga. Po svojim kliničkim manifestacijama sa dominacijom febrilog sindroma, SJIA često predstavlja diferencijalno-dijagnostički problem u odnosu na različite sindrome periodične febrilnosti (HIDS, TRAPS, PFAPA i dr.). Čak i kada je prisutan manifestan artritis, klinička slika SJIA se toliko razlikuje od drugih formi JIA da se sve veći broj autora slaže da ga treba posmatrati kao poseban klinički entitet [1]. Prakken i sar. dokazali su da autoimunski mehanizmi specifični za oligo i poliartikularne forme JIA nisu prisutni u SJIA [2]. Najteža klinička komplikacija SJIA, sindrom aktivacije makrofaga (MAS), još jedan je razlog za postavljanje pitanja šta je prava etio-patogeneza ove forme JIA i treba li ga posmatrati i ispitivati odvojeno od ostalih kliničkih formi JIA. Klasična gledanja na etio-patogenezu SJIA podrazumevaju genetsku predispoziciju udruženu sa poremećajima regulacije imenskog odgovora koji, obično posle neke akutne infekcije ili delovanja faktora spoljne sredine, pokreću sistemsku zapaljensku reakciju. Specifični infektivni patogen, ili grupa njih, do danas nisu dokazani tako da se može zaključiti da se uloga infektivnih agenasa sastoji u pokretanju nespecifične zapaljenske reakcije koja u osoba sa genetskom sklonošću može dovesti do ispoljavanja specifične kliničke slike za SJIA. Poremećaj regulacije imenskog odgovora sa ekstremnom produkcijom proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6 i TNF α), kao i sa izmenjenim balansom u korist Th1 citokinskog profila takođe se smatraju važnim patogenetskim činiocima za nastanak ove forme JIA. Uloga izmenjenog ćelijskog odgovora (u delu funkcije T limfocita i NK ćelija), kao i izmenjena produkcija adhezionih molekula i hemokina druga su grupa poremećaja imunske regulacije kojima se pridaje veliki imuno-patogenetski značaj. Ipak treba imati na umu da su izmenjene ćelijske funkcije takođe genetski uslovljene što nas navodi na zaključak da je SJIA sistemski autoinflamatorni proces koji nastaje kao posledica genetskog polimorfizma velikog broja različitih gena koji učestvuju u regulaciji ćelijskih funkcija imunskih ćelija.

Genetske osnove etio-patogeneze JIA

SJIA predstavlja genetski kompleksnu bolest zbog čega se u genetskim istraživanjima koristi nekoliko modela: a) asocijacione studije koje upoređuju genetske markere kod osoba koje nisu u srodstvu sa pojavom istih gene u opštoj populaciji; b) testiranje transmisionog disekvilibriruma (TDT) koje podrazumeva stepen prenošenja nekog genetskog markera sa roditelja koji su heterozigoti na obolelo potomstvo; c) studije povezanosti testiraju da li se genetski marker povezan sa bolešću nalazi kod obolelih češće nego u opštoj populaciji. Prve genetske studije

bile su fokusirane na testiranje genetskog polimorfizma HLA I i II klase. Udruženost alela 5 u mikrosatelitu D6S265 u regionu HLA I klase je dokazana kao visoka genetska specifičnost JIA pacijenata nezavisno od udruženost sa HLA DR8 i DQ4 haplotipova, dok postoji udruženost alela 6 istog lokusa sa DRB1*1301-DQB1*0603 haplotipom [3]. Kada je SJIA u pitanju dokazana je visoka udruženost sa HLA B8, Bw35 i DR 4 haplotipom, a značajan protektivni efekat za pojavu bolesti dokazan je u prisustvu HLA DPB1*0401 haplotipa [4].

Posebno su interesantni nalazi genetskog polimorfizma nezavisnog od HLA kompleksa jer su studije rizika za pojavu JIA pokazale udruženost od samo 15-17% sa specifičnim genskim polimorfizmom HLA DR gena što jasno govori da za nastanak bolesti mnogo veći značaj imaju geni van HLA kompleksa. Iz ovog razloga sve je veći broj studija koje ispituju genski polimorfizam specifičan za JIA gene koji kodiraju različite imunske funkcije.

Faktor inhibicije migracije makrofaga (MIF) igra važnu ulogu u razvoju eksperimentalno izazvanih autoimunskih bolesti, a polimorfizam pojedinačnog nukleotida (single nucleotide polymorphism-SNP) na poziciji -173(G/C) gena koji kodira MIF pokazuje visoku udruženost sa pojavom JIA [5]. Tako su SJIA pacijenti sa GC/CC genotipom imali značajno veće koncentracije MIF u sinovijalnoj tečnosti u poređenju sa pacijentima koji su imali GG genotip. Udruženost sa ovim genotipom podrazumevala je i značajno lošiji tok bolesti sa većim brojem zahvaćenih zglobova zbog čega je bila neophodna duža upotreba kortikosteroida. Prisustvo ovog genotipa može se, iz ovog razloga, smatrati lošim prognostičkim faktorom u SJIA.

Interleukin 6 (IL-6) je drugi proinflamatorni citokin koji je značajno povišen kod pacijenata sa SJIA a igra značajnu ulogu u imunskoj regulaciji. Najveći broj istraživanja u vezi genetskog polimorfizma fokusiran je na ispitivanja SNP na poziciji -174G>C gena za IL-6, dominantno na populaciji pacijenata u SAD, UK i Francuskoj [6]. Ovaj genski polimorfizam karakterističan je za SJIA, ali rezultati su ipak pokazali veći broj nedoslednosti. Fife i sar. [7] ispitivali su dva dopunska lokusa za SNP polimorfizam gena za IL-6 i utvrdili da istovremeno postojanje haplotipa većeg broja lokusa ima visoku specifičnost i udruženost sa pojavom SJIA u ispitivanim porodicama.

Interesantni su i nalazi udruženosti MEFV gena, čija mutacija je odgovorna za pojavu Mediteranske groznice, sa pojavom JIA sa vaskulitisom. Angiotenzin-konvertujući enzim (ACE), komponenta sistema renin-angiotenzin, igra takođe važnu ulogu u inflamaciji. Insercija/delecija polimorfizam gena za ACE tj. prisustvo I/I genotipa udružena je sa pojavom JIA i povećanih nivoa ACE u plazmi [8]. Studije na blizancima i porodicama obolelih Moraldo i sar. [9] pokazale su visoku konkordantnost za tip JIA kao i uzrast u kome se pojavljuje u pojedinim porodicama.

Imunopatogenetske specifičnosti SJIA

Etiologija i patogeneza JIA još uvek su nepoznanica uprkos opsežnim istraživanjima. Izmenjena imunska regulacija, izmenjena produkcija citokina, imunogenetska predispozicija kao i latentna virusna infekcija zajedničkim delovanjem omogućuju razvoj bolesti. Prisustvo latentne imunodeficijencije takođe je od velike važnosti jer je razvoj hroničnog artritisa u dece relativno često udružen sa selektivnom IgA deficijencijom, hipogamaglobulinemijom i heterozigotnošću za C2 komponentu komplekta. SJIA čini 10% artritisa u dece, a ovaj tip JIA odlikuje se specifičnostima u delu citokinskog profila kao i produkcije većeg broja biološki aktivnih supstanci uz specifičnosti u delu funkcije imunskih ćelija. Prieur i sar. bili su prvi koji su dokazali da pored povećane produkcije IL-1 u pacijenata sa SJIA postoji povišen nivo inhibitora, kasnije dokazanog kao IL-1ra, u fazama febrilnosti u SJIA. Povećana produkcija IL-1ra indukovana je predhodnim delovanjem IL-6, citokinom najodgovornijim za pojavu febrilnosti u SJIA [10]. Aktivnost većeg broja proinflamatornih citokina, poput IL-2, IL-6, IL-7, TNF α kao i njihovih solubilni receptora analizirana je u SJIA, ali su rezultati bili često kontradiktorni. IL-2 nije bilo moguće detektovati ni u serumu, ni u sinovijalnoj tečnosti, ali je nivo IL-2 solubilnog receptora dokazan kao značajno povišen u fazama aktivnosti bolesti, i to značajno više nego u oligo i poliartikularnim tipovima JIA. Nivo IL-6 značajno je povišen, posebno u fazama aktivnosti bolesti, a dokazana je njegova pozitivna korelacija sa produkcijom reaktanata akutne faza, artikularnim indeksom i trombocitozom. Povećanje produkcije IL-7 takođe je odlika akutne bolesti. U SJIA nađen je značajno povećan nivo TNF α u sinovijalnoj tečnosti pacijenata bez ili sa umerenim povećanjem aktivnosti u serumu koje je u korelaciji sa stepenom aktivnosti bolesti. Ipak serumski nivi p55 i p75 sTNFR značajno su povećani u fazama pogoršanja bolesti [11].

Mannge i sar. [12] prikazali su izuzetno značajne rezultate „follow up“ studije (u toku dve godine) citokinskih profila u zavisnosti od tipa JIA. SJIA je i u ovoj studiji imao specifičan citokinski profil u odnosu na druge tipove JIA. Pacijenti sa SJIA imali su značajno veće nivoe p55sTNFR, sIL-2R, IL-6, IL-1 β u odnosu na druge tipove JIA, što je bila specifičnost ovog oblika JIA već od početne faze bolesti. Ipak izgleda da u delu solubilnih regulatora imunskog odgovora udruženost sa genskim polimorfizmom za citokine poput TNF α i IL-6 ukazuje na povećanu sklonost za razvoj ovog tipa JIA.

Biološki krajnje uslovna podela na Th1 i Th2 tip imunske regulacije takođe ima značaja u patogenetskim mehanizmima nastanka JIA. Th1 tip odgovora karakteriše povećana produkcija IL-2, IFN γ i TNF β koji učestvuju u

regulaciji ćelijama posredovanog imunskog odgovora. Th2 tip ćelija karakteriše produkcija IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13 koji pokreću humoralni, antitelima posredovani, tip imunske regulacije. Takođe i Th0 tip ćelija može proizvoditi citokine i Th1 i Th2 profila. Raziuddin i sar. [13] su pokazali da mononuklearne ćelije periferne krvi SJIA pacijenata, posle stimulacije različitim antigenima in vitro proizvode značajno više količine IL-4 i IL-10 uz značajno smanjenje IL-2 i IFN γ . Uz to proizvedeni IL-10 značajno je uticao na smanjenje produkcije proinflammatoryh citokina IL-1 α i TNF α , ali nije imao uticaja na produkciju IL-6. Ovaj rezultat upravo dokazuje da u fazama aktivnosti bolesti postoji mešavina Th1 i Th2 citokinskog profila, kao posledica pokretanja anti-inflammatoryh mehanizama gde IL-10 igra ključnu ulogu.

Veći broj eksperimentalnih studija ukazuje da značajnu ulogu u patogenezi autoimunskog odgovora u JIA igra antigenom pokrenut T ćelijski odgovor. Jedan od razloga je povećano prisustvo CCR5+ i CXCR3+ T limfocita koji su markeri Th1 tipa imunske regulacije. Uz to u sinovijalnoj tečnosti dokazana je povećana produkcija hemokina IP-10 i RANTES koji direktno stimulišu ove receptore na T ćelijama. Nije utvrđena specifičnost ovog odgovora za pojedine tipove JIA a najveći broj istraživanja odnosi se na oligo i poliarticularni tip JIA. Ipak, Martini i sar. [14] ukazali su na ulogu CXCR3/CXCL10 u regulaciji T ćelijske migracije u inflamiranu sinoviju. Naime, u prisustvu IP10/CXCL10 u sinovijalnoj tečnosti i tkivu dovodi do povećane hemotaktičke aktivnosti za CXCR3+ T ćelije. Pokazano je da molekularna organizacija T ćelijskog receptora (TCR) u deca sa JIA podrazumeva dominantnu pojavu određenih gena koji kodiraju TCR što može ukazivati da ipak postoji specifičan antigen koji pokreće T ćelijski odgovor i povećanu ekspresiju CXCR3 na predhodno aktiviranim limfocitima. Ovim mehanizmom uslovljena je tkivna specifičnost zgloba kao ciljnog organa u predhodno pokrenutom sistemskom inflamatornom odgovoru.

Na T limfocitima u JIA dokazano je prisustvo većeg broja aktivacionih markera što ukazuje da je u procesu inflamacije u zglobu predhodila aktivacija ovih ćelija na periferiji. Oligoklonalna ekspanzija populacija T ćelija koje se nakupljaju u inflamiranoj sinoviji kao i sličnosti TCR-CDR3 sekvence među ovim klonovima kod svakog individualnog pacijenta idu u prilog genetski uslovljenog, antigen-specifičnog, ćelijama posredovanog procesa. Ipak ostaje nejasno da li je ovo primarni ili sekundarni fenomen u etiopatogenezi bolesti.

Poremećen proces apoptoze (programirane ćelijeke smrti) takođe ima značaja u razvoju SJIA. Povećana ekspresija APO1/Fas, kao i povišeni serumski nivoi sFas i IL-15 karakteristika su SJIA u aktivnoj fazi bolesti i u direktnoj korelaciji sa SE, CRP i stepenom aktivnosti bolesti [15].

U razvoju inflamatornog odgovora u SJIA veliki značaj igraju i različiti biološki aktivni molekuli koji dopunski usmeravaju inflamatorni proces sa posledičnim kliničkim manifestacijama tipičnim za SJIA. Ovde spada: povećana produkcija E selektina i ICAM, citozolnog enzima glukozo-6-fosfat izomeraze (GPI), IL-18, povećanu aktivaciju neutrofila sa povećana produkcija proinflammatoryh proteina (poput S100A12), MIF (faktor inhibicije migracije makrofaga) i dr. Od posebne je važnosti nalaz Frosch i sar. [16] koji su pokazali ekstremno povišene vrednosti MRP-8 i MRP-14 (myeloid related proteins) i dva S-100 proteina u aktivnoj bolesti kao i normalizaciju njihovih vrednosti nakon terapije tj. u remisiji. MRP-8 i MRP-14 direktno utiču na adheziju leukocita za vaskularni endotel što može ukazivati na njihov značaj u pokretanju sistemskog inflamatornog odgovora, kao i potencijalnih markera za procenu stepena aktivnosti bolesti.

Zbog prisustva većeg broja imunopatogenetskih specifičnosti i razvoja hronične artropatije, u toku bolesti, SJIA svrstan je u posebne oblike JIA. Ovakva podela pod velikim je znakom pitanja jer se SJIA značajno razlikuje od drugih oblika JIA, ne samo po kliničkim manifestacijama već i po osobenosti da može dovesti do sindroma aktivacije makrofaga (MAS).

Sindrom aktivacije makrofaga – MAS (Macrophage activation syndrom)

U reumatologiji termin MAS odnosi se na grupu kliničkih simptoma koji nastaju kao posledica ekscivne aktivacije i proliferacije diferenciranih makrofaga. Ovaj je sindrom prvi put opisan kao komplikacija SJIA, a danas se zna da se ubedljivo najčešće javlja kod ovih pacijenata mada su opisani i slučajevi pojave u drugim bolestima vezivnog tkiva. Dijagnoza sindroma se postavlja pregledom kostne srži u kojoj se nalazi veliki broj dobro diferenciranih makrofaga (ili histiocita) koji aktivno fagocituju hemopoetske ćelije. Zbog ovoga predloženo je da se naziv ovog sindroma promeni u reaktivna hemofagocitna histiocitoza što bi jasno razlikovalo ovu bolest od hematoloških oboljenja. MAS se javlja kod pacijenata sa SJIA posle nekih infekcija ili primene lekova, poput sulfosalazina i preparata zlata.

Jasan patogenetski mehanizam za nastanak MAS nije utvrđen ali veliki broj maksimalno stimuliranih limfocita i makrofaga koji proizvode ekstremno visoke vrednosti proinflammatoryh citokina (IL-1, TNF α , IL-6 i IFN γ) dovoljno dugo, kao i SJIA, verovatno se nalazi u osnovi imunopatogeneze. Visok nivo sTNF receptora

indukuje koagulacione poremećaje sa produženjem parcijalnog tromboplastinskog vremena i smanjenom protrombinskom aktivnošću. Wulffrat i sar. [17] dokazali su da, slično familijarnoj hemofagocitnoj limfocitocitozi, i u SJIA pacijenata postoji deficit produkcije perforin-a i granzima B što dovodi do potpunog ili delimičnog izostanka produkcije perforina. Perforin je protein čija je glavna uloga u citozolu da formira pore na ćelijskim membranama čime je omogućena liza ciljnih ćelija. Pored toga perforin učestvuje u kontroli proliferacije limfocita. Nedostatak perforina na CD8⁺citotoksičnim T ćelijama i NK ćelijama omogućava neograničenu akumulaciju makrofaga koje čak i ovako deficitirani limfociti dopunski stimulišu. Na ovaj način onemogućena je eliminacija antigen-prezentujućih ćelija što omogućava stalno održanje procesa aktivacije limfocita. U SJIA pacijenata verovatno ne postoji mutacija gena za perforin jer se defekt oporavlja posle terapijske transplantacije autologe kostne srži kada je bolest u remisiji. Verovatno se radi o drugim mehanizmima koji deluju u toku transformacije citotoksičnih T limfocita u efektorne ćelije pod uticajem IL-2. Poseban značaj ima i deficit u funkciji NK ćelija kao zastupljenosti CD56^{bright} subpopulacije čak i u SJIA pacijenata koji nemaju i nikada nisu imali MAS kao komplikaciju [18].

Detalji patogeneze MAS tek će se razjasniti u narednim godinama ali loša prognoza i teške komplikacije koje mogu ugroziti život zahtevaju rano prepoznavanje i hitno sprovođenje specifičnih terapijskih postupaka. Kliničku sliku karakteriše pancitopenija, insuficijencija jetre, koagulopatija i neurološki simptomi koje prati hipertrigliceridemija, hiperferitinemija, visoka aktivnost LDH i hiponatremija sa značajnom izmenom koagulacije. Karakteristika početnih faza razvoja MAS je privid poboljšanja kod pacijenta sa SJIA sa prestankom zglobnih manifestacija i padom SE, ali razvojem febrilnosti septičnog kontinuiranog toka za razliku od dotadašnje intermitentne febrilnosti.

Izgled na terapijski uspeh ima samo primena pulsniha doza methyl-prednisolona u kombinaciji sa ciklosporinom A. Ukoliko ova terapija nema uspeha jedino transplantacijom kostne srži može se postići zaustavljanje akutne inflamacije i uvođenje bolesti u remisiju.

Imajući u vidu sve iznete elemente etio-patogenetskih mehanizama može se zaključiti da SJIA verovatno predstavlja jedinstven klinički entitet koji ima malo zajedničkog sa drugim tipovima JIA i pre se može smatrati autoinflamatornom nego autoimunskom bolešću. Verovatno će tek nova saznanja omogućiti definitivnu klasifikaciju ovog oblika artropatije u deca i dati odgovor na pitanje: da li je SJIA samo tip JIA ili poseban entitet ?

LITERATURA

1. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 Jul; 16(3): 443-469
2. Prakken AB, van Eden W, Rijkers et al. Autoreactivity to human heat-shock protein60 predicts disease remission in oligoarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1826-1832
3. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 588-594
4. Glass DN, Giannini EH: Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheuma* 1999; 42: 2261-2268
5. Meazza C, Travaglino P, Pignatti P, Magni-Manzoni S, Ravelli A, Martini A, De Benedetti F.: Macrophage migration inhibitory factor in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jan; 46(1):232-237.
6. Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, Twine N, Tsoras M, Moroldo M, Fisher SA, Lewis CM, Prieur AM, Glass DN, Woo P. The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov; 48(11):3202-3206.
7. Fife MS, Ogilvie EM, Kelberman D et al. Novel IL-6 haplotypes and disease association. *Genes Immun.* 2005; Apr 7: [Epub ahead of print].
8. Alsaied K, Haider MZ, Ayoub EM. Angiotensin converting enzyme gene insertion-deletion polymorphism is associated with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Dec; 30(12):2705-2709.
9. Moroldo MB, Chaudhari M, Shear ES et al. Juvenile rheumatoid arthritis affected sib pairs: extent of clinical phenotype concordance. *Arthritis Rheum* 2004 Jun; 50(6):1928-1934
10. Prieur AM, Kauffman MT, Griscelli C, Dayer JM: Specific interleukin 1 inhibitor in serum and urine of children with systemic JCA. *Lancet* 1987; 28: 1240-1242
11. Gattorno M, Picco P, Buoncompagni A et al: Serum p55 i p75 tumor necrosis factor receptors as markers of disease activity in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 243-247.
12. Manng H, Schaunstein K Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Cytokine* 1998; 10 (6): 471-480

13. Raziuddin S, Bahabri S, Al-Dalaan A et al. A mixed Th1/Th2 cell cytokine response predominates in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: Immunoregulatory IL-10 function. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86: 192-198
14. Martini G, Zulian F, Calabrese F et al. CXCR3/CXCL10 expression in the synovium of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res* 2005; 7(2): R241-R249.
15. Smolewska E., Brozik H., Smolewski P. et al.: Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; Aug 62(8): 761-763.
16. Frosch M., Vogl T, Seeliger S et al. Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9): 2622-2626.
17. Wulffraat NM, Rijkers GT, Elst E et al. Reduced perforin expression in systemic juvenile idiopathic arthritis is restored by autologous stem cell transplantation. *Rheumatology* 2003; 42: 357-378
18. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 587-590

S U M M A R Y

Dept. Of Pediatric Rheumatology, University Child Clinic, UCC Nis

ETIO-PATOGENETIC DILEMAS IN SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

JELENA VOJINOVIC

Diagnosis of SJIA is difficult to be established especially to periodic fever syndroms (HIDS, TRAPS, PFAPA etc.). Clinical presentation of the disease as well as immunoregulatory specificity makes difference compared to other forms of JIA. Appearance of macrophage activation syndrome (MAS), as a severe complication of this specific JIA type, provoke doubt should it be considered auto-inflammatory instead auto-immunity syndrome. Genetically it is complex disease connected to HLA genes in 15-17% of patients. Genes coding other immunoregulatory molecules, like MIF gene, IL-6 gene polymorphism, MEFV gene etc., play important role in disease pathogenesis. Increase of CCR5+ and CXCR3+ T-lymphocytes, as markers of predominant Th1 immunoregulation, deficient production of perforin and granzyme B and deficient apoptosis points out importance of T cell mediated immunoregulation in SJIA. Increase of CCR5+ and CXCR3+ T-lymphocytes, as markers of predominant Th1 immunoregulation, deficient production of perforin and granzyme B and deficient apoptosis points out importance of T cell mediated immunoregulation in SJIA. Changed immunoregulatory functions, cytokine production, latent infection and immunodeficiency, together play major etio-pathogenetic mechanism.

Key words: Systemic onset juvenile idiopathic arthritis, autoimmunity, etiopathogenesis

KLINIČKA SLIKA, TOK I PROGNOZA BOLESNIKA SA SISTEMSKIM OBLIKOM JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

GORDANA SUŠIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Sistemski oblik JIA (sJIA) je hronično, multisistemsko oboljenje sa kliničkim i laboratorijskim znacima izražene i generalizovane inflamacije, gde su osim zglobova zahvaćeni i visceralni organi. Definicija sJIA podrazumeva: početak bolesti pre 16. rođendana, artritis jednog ili više zglobova u trajanju od najmanje 6 nedelja, istovremeno ili kome prethodi svakodnevno povišena temperatura intermitentnog tipa u trajanju od najmanje 2 nedelje i prisustvo jednog ili više znakova (prolazna, eritematozna osipa tokom febrilne faze, generalizovana limfadenopatija, hepatomegalija i/ili splenomegalija i serozitis. Tok sJIA pokazuje širok spektar od monofazičnog bez sekvela koji je izuzetno redak, do perzistentnog oblika sa sistemskim manifestacijama i polisrtritisom koji prati destrukcija zglobova i težak funkcijski deficit. Prognoza sJIA zavisi od brojnih faktora (kumulativna dužina aktivnih epizoda, broj zahvaćenih zglobova, vreme koje protekne od prvih manifestacija bolesti do postavljanja dijagnoze, kao i vreme do početka lečenja idr.). Komplikacije mogu biti ozbiljne i dalekosežne: zaostajanje u telesnom rastu, zakasneli pubertet, osteoporoza, makrofagnoaktivacioni sindrom, sklonost infekcijama, amiloidoza i dr. Dijagnoza sJIA je klinička, postavlja se per exclusionem. Nema ni jednog patognomoničnog kliničkog niti laboratorijskog znaka te u diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti brojna febrilna stanja. To je potencijalno ozbiljno stanje koje može da ugrozi život bolesnika te postavljanje dijagnoze i uvođenje terapije neophodno je obaviti u ustanovama tercijarnog tipa.*

Ključne reči: sistemski oblik, juvenilni idiopatski artritis, prognoza, komplikacije

Acta rheum Belgrad 2005;35(1-2):

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je hronično i najčešće zapaljensko, reumatsko oboljenje dečjeg uzrasta. Obuhvata široku lepezu različitih kliničkih entiteta koje objedinjuje prisustvo artritisa i početak bolesti pre 16. godine.

Sistemski oblik JIA (sJIA) je poseban klinički oblik, koji osim artritisa, podrazumeva prisustvo i vanzglobnih manifestacija. Prema klasifikaciji Internacionalne lige za borbu protiv reumatizma (ILAR) iz Durbana 1997. god. (1) definicija sistemskog artritisa podrazumeva sledeće:

1. početak bolesti pre 16. rođendana,

2. artritis jednog ili više zglobova u trajanju od najmanje 6 nedelja, istovremeno ili kome prethodi
3. svakodnevno povišena temperatura u trajanju od najmanje 2 nedelje, intermitentnog tipa
4. i prisustvo jednog ili više znakova
 - prolazna, eritematozna ospa, u fazi febrilnosti
 - generalizovana limfadenopatija
 - hepatomegalija i/ili splenomegalija
 - serozitis

Prvi opisi bolesti datiraju s kraja XIX veka kada je engleski pedijatar G.F. Still uočio da se radi o posebnom obliku artritisa koja je karakteristična za dečji uzrast, te se ovaj oblik bolesti, u njegovu čast, zove Stilova bolest (2).

Sistemska oblik JIA je hronično, multisistemska oboljenje sa kliničkim i laboratorijskim znacima izražene i generalizovane inflamacije. Radi se o sistemska bolesti vezivnog tkiva gde su inflamacijom, osim zglobova, zahvaćeni i visceralni organi. Od ukupnog broja bolesnika sa JIA u ovu podgrupu spada oko 10-20%. Bolest podjednako često pogađa i dečake i devojčice. U pogledu početka prvih simptoma postoji blago povećana učestalost u periodu između 1-4 godine, ali to nije izraženo kao kod oligoartritisa sa pozitivnim antinukleusnim antitelima (ANA) (3). U našoj grupi 148 bolesnika 17 dece (11,49%) (4), a Budimir i sar (5) u grupi od 272 bolesnika tokom dvadesetogodišnjeg praćenja imali su 61 bolesnika (22,43%) sa sJIA.

Temperatura je najupečatljivija klinička manifestacija i obavezan dijagnostički kriterijum, koja izdvaja ovu podgrupu od ostalih bolesnika. Podrazumeva se da temperatura traje duže od 2 nedelje, a dokumentovano bar 3 dana uzastopno, jer se druga febrilna stanja izazvana infekcijom uglavnom smire u toku 15 dana. Temperatura se javlja naglo i penje do 39-40C praćena jezom i drhtavicom, obično u kasnim popodnevima i večernjim časovima. Traje oko 2-4h, a zatim se vraća na normalu, nekad i na subnormalne vrednosti, uz pojavu karakteristične ospe (slika 1). Opšte stanje kod mlađe dece može da bude veoma teško, dok se van perioda febrilnosti deca izuzetno dobro osećaju. Kod 1/3 bolesnika povišena temperatura prethodni artritisu i tada postoji veliki diferencijalno-dijagnostički problem prema drugim febrilnim stanjima.

Artritis je drugi obavezan znak bolesti. Ponekad može da bude odsutan na početku bolesti i da postoje samo artralgijske. U tom slučaju radi se o početku bolesti samo sa sistemskim manifestacijama kada u diferencijalnoj dijagnozi treba uzeti u obzir široku lepezu različitih patoloških stanja. Kada je opšte stanje deteta loše dešava se da se artritis previdi. Ukoliko je zahvaćen manji broj zglobova, upala je lokalizovana na velikim zglobovima (ručni, kolena, skočni, laktovi). Često se deca na početku bolesti žale na bol u vratu, naročito nakon ustajanja, što je posledica upale intervertebralnih zglobova. Bol pri

žvakanju hrane koji ponekad može da iradira prema uhu znak je upale temnporomandibularnih zglobova koji se javlja kod 1/10 bolesnika (6). Koksitis se obično javlja u kasnijem toku bolesti.

Ospa je drugi kriterijum po važnosti i učestalosti (prisutna je kod 90-95% bolesnika) (1). Javlja se pri skoku temperature a nestaje sanakon 2-4h koliko i traje febrilno stanje. Morfološki radi se o bledoružičastim, jasno ograničenim makulama ili makulopapulama promera 2-5mm. Ponekad je ospa konfluentna, retko pruriginozna. Predileksiona mesta za pojavu ospe su : prednja strana grudnog koša i trbušnog zida, ekstenzorne strane proksimalnih delova ekstremiteta, a retko se javlja na licu, šakama i stopalima. Često se dešava da je vrlo diskretna te se lako previdi. Odsustvo ospe u prisustvu povišene temperature uvek dovodi u sumnju dijagnozu sJIA ali je ne može ni isključiti.

Generalizovana limfadenopatija se sreće kod polovine bolesnika. Limfne žlezde su uvećane, ali bezbolne i pokretne. Palpiraju se na predilekcionim mestima, pri čemu su kubitalne patognomonične. Uvećana slezina se nalazi kod 1/4 bolesnika, češće ultrasonografskim pregledom. Hepatomegalija bez znakova poremećaja funkcije hepatocita prisutna je kod težih oblika bolesti (1).

Potencijalno najozbiljnije manifestacije u sJIA se manifestuju na srcu pod slikom peri i mioperikaditisa. Kod dece, posebno mlađeg uzrasta subjektivni znaci kao prekordijalni bol i dispneja su ređe prisutni, ali se objektivni znaci :tahikardija, perikardno trenje i tahipneja sreću u velikom procentu bolesnika (7). U dijagnostici ovih promena imaju standradna radiografija koja otkriva kardiomegaliju, elektrokardiografski nalaz koji pokazuje abnormalnosti T talasa, elevaciju ST segmenta i posebno ultrasonografija koja u preko 90% bolesnika pokazuje efuziju, odnosno perikardni izliv (prilog 2).

Druge sistemske manifestacije bolesti su mnogo ređe. Ukoliko se jave na gastrointestinalnom traktu obično je to epritonitis u sklopu opšte inflamacije seroznih membrana, ili su inukovane uzimanjme nesteroidnih antiinflamacijskih lekova i glikokortikoida (GK). U bubrezima se retko mogu sresti na početku bolesti prolazna leukocitopenija i blaga hematurija. U kasnijoj fazi nakon višegodišnjem trajanja bolesti moguća je pojava obilne proteinurije kao znak amiloidoze. Febrilnost posebno kod malog deteta manifestuje se kao iritalnost, ponekad pospanost ili kao meningizam, što može da ukaže na artritis intervertebralnih zglobova vratnog dela kičmenog stuba. Elektroencefalografijom je nađen patološki nalaz kod ovih bolesnika a na autopsiji znaci autoimunskog porocesa u meningama i moždanom tkivu (1).

Tok sJIA pokazuje širok spektar. Na jednom kraju je monofazični oblik bez sekvela koji je u praksi izuzetno redak. Na drugom kraju je perzistentni oblik sa sistemskim manifestacijama i polisrtritisom koji prati teška destrukcija zglobova i težak funkcijski deficit. Najčešće bolest protiče kroz recidive koji se javljaju u nepravilnim vremenskim intervalima tokom više godina praćeni kraćim ili dužim remisijama (8). Sistemski znaci bolesti se retko javljaju u odraslom dobu, ali su opisani kod bolesnika u 47. godini (6). U kasnijoj fazi artritis je glavni problem kod ovih bolesnika.

Prognoza sJIA zavisi od brojnih faktora, a to su: kumulativna dužina aktivnih epizoda (sistemske manifestacije), broj zahvaćenih zglobova (oligoarthritis ima bolju prognozu), vreme koje protekne od prvih manifestacija bolesti do postavljanja dijagnoze, kao i vreme do početka lečenja. Lomater i sar. (8) su analizirali odnos aktivnosti, toka bolesti i funkcionalne klase u grupi od 80 bolesnika sa sJIA. Stepem funkcijske nesposobnosti prema Steinbrockerovoj skali pokazao je visok stepen pozitivne korelacije sa kumulativnom dužinom aktivnih perioda bolesti. Monociklični oblik bolesti imalo je 9 bolesnika, svi su bili u remisiji nakon 3 godine praćenja i u I funkcijskoj klasi. Perzistentni oblik sa sistemskim manifestacijama i poliartritisom imalo je 44/80 bolesnika, 23 su i nakon 3 godine praćenja imali aktivnu bolest, a 17/44 je bilo III i IV funkcijska klasa. To istovremeno implicuje da rana primena agresivnog lečenja, lekovima koji menjaju tok bolesti u cilju suzbijanja inflamacije, može imati veliki prognostički značaj. Studija Fantini i sar. obuhvatila je 683 bolesnika sa JIA tokom 28 godina praćenja. Od 88 bolesnika sa sJIA kod 58 dece (65,9%) tokom praćenja nije bila postignuta remisija (9). U seriji Budimir i sar. (5) kod 25 dece čija je bolest trajala 10 godina i duže 275 bolesnika bilo je u povoljnjoj funkcijskoj klasi (I i II) što znači da su uz manja ograničenja bili u stanju da obavljaju uobičajene aktivnosti svakodnevnog života.

Bolest hroničnog toka, sa početkom u ranom periodu detinjstva i po svojoj prirodi zapaljenjska kao što je sJIA dovodi do brojnih komplikacija koje mogu imati i dalekosežne posledice. Jedna od najevidentnijih je zaostajanje u telesnom rastu. Opisuju se tri oblika: generalizovano zaostajanje u rastu, održavanje infantilnih proporcija ekstremiteta i asimetričan rast. Uzroci usporenog rasta su mnogobrojni, mada mnogi još nedovoljno poznati, ali se navode: inflamacijska priroda bolesti, slab apetit i kao posledica toga loša nutritivna ishrana, smanjena fizička aktivnost bolesnika, prerano zatvaranje epifiznih linija rasta, poremećaj u lučenju hormona rasta i njegovih tkivnih medijatora, somatomedina (insulin-like growth factor - IGF-1 i 2), odnosno interferencije inflamatornih citokina (IL-1, IL-6 i TNF α) sa prethodnim u ciljnim tkivima, pri čemu nivo IGF1 negativno koreliše sa koncentracijom interleukina 6 - IL6 koji je odgovoran za pojavu sistemskih manifestacija bolesti (10). Lokalizovani poremećaj rasta je manifestan na mandibuli kao posledica artritisa temporomandibularnih zglobova, te ovi bolesnici iz profila imaju karakterističan ptičji izgled.

Takođe značajne komplikacije predstavljaju zakasneli pubertet i poremećaj u mineralizaciji kosti, odnosno osteoporoza. Generalizovana OP se razvija postepeno i progredijentno i rezultat je sadejstva mnogobrojnih činilaca: pola, uzrasta, genetske predispozicije, dužine trajanja bolesti, slabe nutritivne ishrane, imobilizacije, uzimanja određenih lekova (na pr. GK) koji dodatno negativno deluju na kost, zakasnelog puberteta, slabe fizičke pokretljivosti, nedovoljnog izlaganja suncu i dr. Eksperimenti na animalnom modelu i ćelijama u kulturi tkiva sve više daju potvrda da su inflamacijski citokini direktno odgovorni za

poremećaj metabolizma kosti (10). Uglavnom nije moguće odrediti predominantni faktor odgovoran za ovaj poremećaj, te je verovatno da sinergističko delovanje više faktora onemogućava dostizanje optimalnog stepena koštane mase u periodu adolescencije, što će se kasnije odraziti i na kvalitet kosti, odnosno njenu otpornost. U našoj grupi 47 bolesnika kod kojih je urađena osteodenzitometrija 8 dece je imalo sJIA i njihova vrednost mineralne gustine kosti bila je na granici osteoporoze $Z=-2,49SD$ (11).

Sistemski oblik JIA je potencijalno teško oboljenje koje može ozbiljno da ugrozi život obolelog deteta. Stopa mortaliteta je poslednjih godina znatno smanjena tako da sada iznosi manje od 1% (1). Najčešći uzroci smrti su: renalna insuficijencija zbog amiloidoze, infekcije, srčana insuficijencija zbog mioperikarditisa, insuficijencija kore nadbubrega zbog naglog prekida GK terapije, depresija kostne srži zbog dejstva lekova, makrofagno-aktivacioni sindrom (MAS) koji se poslednjih godina bolje prepoznaje, hepatitis i dr.

Sistemski oblik JIA je hronično multisistemsko oboljenje, po svojoj prirodi autoimunska bolest koja se po mnogim osobitostima izdvaja od ostalih oblika artritisa. Dijagnoza je klinička, postavlja se *per exclusionem*, nema ni jednog patognomoničnog kliničkog niti laboratorijskog znaka koji bi pomogao u dijagnozi. To je potencijalno ozbiljno stanje koje može da ugrozi život bolesnika te postavljanje dijagnoze i uvođenje terapije neophodno je obaviti u ustanovama tercijarnog tipa.

LITERATURA

1. Petty RE, Southwood TR, Baum J. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;1991-4.
2. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Medico-Chirurgical Trans* 1897; 80:47, reprint u *Am J Dis Child* 1978; 132: 195-200.
3. Hofer MF, Saurenmann T, Ozen S, Anton J, van der Net J. Pediatric rheumatology european society clinical guidelines: systemic arthritis. www.pedrheumonlinejournal 2004;336-345.
4. Sušić G, Stojanović R, Gacić D. Klasifikacija hroničnih artritisa dečjeg uzrasta. *Acta Rheum Belgrad* 2005 (u štampi)
5. Budimir M, Gacić D. Juvenilni hronični artritis. Analiza dvadesetogodišnjeg iskustva. *Acta Rheum Belgrad* 1999; 29 (82): 110-118.
6. Budimir M. Sistemski artritis. U: M. Budimir. Juvenilni idiopatski artritis. Beograd 2002. Srpska knjiga. 73-81.
7. Brewer

8. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol* 2000;27:491-6.
9. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with mean 10 year followup. *J Rheumatol* 2003;30:579-84.
10. Woo PM. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(suppl.10):S87-S90.
11. Sušić G. Gustina koštane mase u juvenilnom hroničnom artritisu. Beograd 1997. Rad uže specijalizacije iz reumatologije.

S U M M A R Y

Institute of rheumatology Belgrade

CLINICAL PICTURE, OUTCOME AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

GORDANA SUSIC

Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (soJIA) is chronic, multisystemic disease with clinical and laboratory signs of outspread inflammation, not only in joints, but in visceral organs. Definition of sJIA meant: beginning before 16. birthday, arthritis one or more joints duration more than 6 weeks, at the same time or after the onset of daily fever spikes for at least 2 weeks and associated with one or more of the followings: non fixed erythematous rash, generalized lymph node enlargement, hepato and/or splenomegaly and serositis. Course of the disease maybe very different: at one end there is monophasic course (it is uncommon), at the other end is persistent course with extraarticular features and destructive polyarthritis with severe incapacity. Outcome of the disease depends from many factors (active episodes duration, number of affected joints, duration from the first symptoms to diagnosis, as well as duration to beginning of treatment). Complication of the sJIA can be serious and long-lasting: disturbance of the growth, delay of puberty, osteoporosis, macrophage activation

syndrome, increased predisposition to infectious, amyloidosis. Diagnosis of sJIA is clinical, established per exclusionem. There is no single pathognomonic clinical and laboratory signs, so in differential diagnosis should be excluded various condition with fever of unknown origin. Systemic onset of JIA is potentially serious life threatening disorder, so diagnosis and introductory of therapy is necessary to perform in institution of the third level.

Keys words: systemic onset, juvenile idiopathic arthritis, outcome, prognosis, complications

LABORATORIJSKA ISPITIVANJA U SISTEMSKOM OBLIKU JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA: DIFERENCIJALNO- DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

VLADIMIR MIRČEVIĆ, ROKSANDA STOJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Nema laboratorijskih testova specifičnih za sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA), tako da laboratorijska ispitivanja nisu od koristi za direktno postavljanje dijagnoze ove bolesti, već se dijagnoza sJIA zasniva na kliničkim nalazima. Laboratorijski testovi su međutim neophodni u diferencijalnoj dijagnostici sJIA jer omogućavaju isključenje ili potvrdu drugih značajnih bolesti čiji je broj znatan, a dijagnoza sJIA je »dijagnoza isključenja«. Na taj način dijagnoza sJIA indirektno zavisi od većeg broja laboratorijskih testova specifičnih za one bolesti koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir. Dijagnoza sJIA podrazumeva i isključenje ostalih formi JIA pri čemu je korist od laboratorijskih ispitivanja minimalna, dok su izuzetno značajni klinički kriterijumi. Veliki je spisak bolesti koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir: infektivni artritis, reaktivni artritis, različite sistemske bolesti vezivnog tkiva, neki vaskulitisni sindromi, određena hematološka oboljenja kao leukemije, hemofilija, anemija srpastih ćelija, i von Willebrandova bolest. Takođe u diferencijalnoj dijagnozi se razmatra niz posebnih imunskih poremećaja uključujući imunske deficite, sindrom hiperimunoglobulinemije D, i sindrom TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome), ali i razni maligni tumori (neuroblastom, lokalizovani tumori kostiju, limfomi), kao i neke druge bolesti od kojih navodimo sarkoidozu, metabolička oboljenja (Gaucherova bolest, Fabryjeva bolest, Farberova bolest), kao i Downov sindrom. Laboratorijska ispitivanja su važna u procenama stanja bolesnika sa sJIA, što podrazumeva procenu aktivnosti i težine ove bolesti, potvrdu i praćenje pozitivnih efekata lekova, kao i procenu i praćenje njihovih štetnih dejstava. Spektar laboratorijskih testiranja koja su u gornjem kontekstu od interesa veoma je širok - od osnovnih biohemijskih i hematoloških ispitivanja orijentacionog karaktera do specifičnih biohemijskih i hematoloških testiranja, specifičnih mikrobioloških i imunseroloških ispitivanja, a po potrebi i patohistoloških ispitivanja. Ta ispitivanja se vrše određenim redosledom, od nespecifičnih pokazatelja inflamacije, do testiranja specifičnih za navedene diferencijalno dijagnostičke značajne bolesti.

Ključne reči: Juvenilni idiopatski artritis, sistemska forma, diferencijalna dijagnoza, laboratorijski testovi, aktivnost bolesti

Sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) je hronično, multisistemsko oboljenje sa kliničkim i laboratorijskim znacima izražene i generalizovane inflamacije, sa zahvatanjem zglobova i visceralni organi. Po definiciji datoj u ILAR klasifikaciji sJIA podrazumeva: početak bolesti pre 16. rođendana, artritis jednog ili više zglobova u trajanju od najmanje 6 nedelja, istovremeno ili kome prethodi svakodnevno povišena temperatura intermitentnog tipa u trajanju od najmanje 2 nedelje i prisustvo jednog ili više sledećih znakova: prolazna, eritematozna ospa, generalizovana limfadenopatija, hepatomegalija i/ili splenomegalija i serozitis

Laboratorijska ispitivanja nemaju značaja za direktno postavljanje dijagnoze sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) jer nema laboratorijskih testova specifičnih za ovaj oblik bolesti. Dijagnoza sJIA je za sada zasnovana prvenstveno na kliničkim nalazima.

Laboratorijska ispitivanja su međutim veoma značajna u diferencijalnoj dijagnostici sJIA, s obzirom na sličnosti kliničkih manifestacija sJIA s jedne, i niza drugih bolesti dece s druge strane. U ovom kontekstu laboratorijski testovi imaju indirektan značaj za postavljanje dijagnoze sJIA per exclusionem.

Laboratorijska ispitivanja su važna u procenama stanja bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza sJIA, (ali i tokom ispitivanja kada dijagnoza još nije postavljena). Testovi su u tim situacijama korisni u proceni aktivnosti i težine bolesti, određivanju vrste, obima i stepena nastalih oštećenja, praćenju efekata lečenja, u proceni i praćenju mogućih štetnih dejstava lekova, a donekle i u prognoziranju daljeg toka bolesti.

Imajući u vidu navedene činjenice, u daljem tekstu su prezentovani podaci o laboratorijskim ispitivanjima u: a) diferencijalnoj dijagnostici sJIA, b) procenama stanja bolesnika i njegovom praćenju i, c) redosledu ovih ispitivanja.

a) Testiranja u diferencijalnoj dijagnostici

Diferencijalna dijagnostika je važna etapa u toku postavljanja dijagnoze JIA, kao i konačne dijagnoze sJIA jer je neophodno isključiti druge, brojne bolesti dece kod kojih postoje simptomi slični onima u sJIA. Nekad može biti potreban veći broj specifičnih testova da bi se isključile ili potvrdile dijagnoze, posebno ako se istovremeno sumnja na više bolesti. Spisak diferencijalno dijagnostički značajnih bolesti dece pri sumnji na sJIA je imponzantan, počevši od različitih infekcija uključujući sepsu i posebno infektivni artritis, preko reaktivnih artritisa (ReA), pojedinih sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT), hematoloških oboljenja, sarkoidoze, određenih imunskih poremećaja, do maligniteta, ali i nekih metaboličkih poremećaja dece (tabela 1).

Tabela 1
Bolesti dece u diferencijalnoj dijagnostici sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa

O b o l j e n j a		Uzročnici i/ ili pokretači
Infekcijski artritisi	Bakterijski artritisi Artritisi izazvani virusima Artritisi izazvani gljivicama	Gram pozitivni koki, Neisseria gonorrhoeae, treponeme, leptospire, brucele, hemofilusi, razni anaerobi, mikobakterije, Bartonella baciliformis . Virus mumps, parvovirus B19, EBV, HCV, ECHO virusi, virus varicella-zoster, Coxackie virusi , virus rubeole. C. albicans, Aspergillus, Actinomyces israeli, Blastomyces, Cryptococcus
Reaktivni artritisi	Reumatska groznica Poststreptokokni reaktivni artritis Reiterov sindrom	Piogeni streptokok grupe A Piogeni streptokok grupe A Salmonellae, Shigellae, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Chlamydiae, Mycoplasmae
Sistemske bolesti vezivnog tkiva	Sistemska eritemski lupus, Sistemska skleroza , Dermatomiozitis , Mešovita bolest vezivnog tkiva	Nerazjašnjeni. Značajni su i genetski faktori
Neki vaskulitisni sindromi	Purpura Henoch-Shoenlein, Kawasakijeva bolest, Behçetova bolest	Nedovoljno proučeni
Hematološka oboljenja	Leukemije dece, Hemofilija A ili B, Porodična mediteranska groznica, Anemija srpastih ćelija, Von Willebrandova bolest	Nedovoljno proučeni. Značajni su i genetski faktori
Posebni imunski poremećaji	Sindrom hiperimunoglobulinemije D, TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome), imunski deficiti, posebno AIDS	Nepoznati. Genetski faktori su značajni
Maligni tumori	Neuroblastom Lokalizovani tumori kostiju, Limfomi	Nepoznati
Ostale bolesti	Sarkoidoza, metabolička oboljenja (Gaucherova bolest, Fabryjeva bolest, Farberova bolest) Downov sindrom	Nepoznati. Genetski faktori su značajni

Pri karakterističnim anamnestičkim podacima uz simptome i kliničke nalaze koji pobuđuju sumnju na sJIA, razmatraju se mogućnosti postojanja bolesti koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir (tabela 1). Pri osnovanim sumnjama prioriteta su ispitivanja u pravcu septičkih stanja, nekih hematoloških oboljenja kao i maligniteta, zbog težine takvih oboljenja i potrebe za hitnom terapijom (1), a potom se vrše testiranja u pravcu ostalih navedenih bolesti. Zavisno od rezultata odgovarajućih testova i drugih dopunskih ispitivanja, potvrđuju se ili odbacuju pojedine diferencijalno-dijagnozne pretpostavke. U slučaju potvrde neke od njih, postavlja se dijagnoza odgovarajuće bolesti, a isključuje dijagnoza JIA, pa time i dijagnoza sJIA. Ako su, naprotiv, rezultati svih diferencijalno dijagnostičkih testiranja negativni a klinički nalaz to sugeriše, postavlja se dijagnoza JIA a zatim, i dijagnoza sJIA - ako se ispune određeni kriterijumi. Dijagnoza JIA se, stoga s pravom, često naziva »dijagnozom isključenja« (2).

Kada se sumnja na *infekcijski artritis* ili *septička stanja*, u prvom planu su mikrobiološka testiranja. Pri sumnji na *reaktivne artritise* takva ispitivanja su manje značajna dok imunoserološki testovi mogu biti korisni. Pri sumnji na *SBVT* imunoserološka ispitivanja su od bitnog značaja. Kada se sumnja na *vaskulitisne sindrome* korisni su imunoserološki testovi, a ponekad i mikrobiološka ispitivanja. Pri sumnji na *hematološka oboljenja* deo bitna su detaljna i specifična hematološka laboratorijska testiranja, dok su u nekim posebnim *imunskim poremećajima* korisna imunoserološka, a nekad i biohemijska ispitivanja. Kada se sumnja na *sarkoidozu*, kao i pri sumnji na *metabolička oboljenja* (Gaucherova bolest, Fabryjeva bolest, Farberova bolest), potrebna su specifična biohemijska testiranja. Patohistološka, kao i određena biohemijska testiranja mogu biti odlučujuća za dijagnozu ili isključenje nekih *malignih tumora*. Diferencijalno dijagnostički je značajna i grupa naslednih bolesti koje se odlikuju periodičnom febrilnošću: *TRAPS* (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, sinonimi: Familial Hibernian Fever, Benign autosomal dominant familial periodic fever), zatim *HIDS* (Sindrom hiperimunoglobulinemije D) i najzad *FMF* (porodična mediteranska groznica / Familial Mediterranean Fever /). Ove tri bolesti ispoljavaju kliničke sličnosti, i tek je otkriće gena koji su mutirani u pojedinim od tih bolesti, omogućilo njihovo jasno razdvajanje. U tim bolestima su značajna genetska, imunološka, biohemijska, a nekad i patohistološka ispitivanja.

Navedeni principi pristupa testiranjima bolesnika u diferencijalnoj dijagnostici sJIA se u praksi ostvaruju pridržavanjem određenog redosleda u primeni navedenih testova, kako je navedeno u tački c.

b) Testiranja u procenama stanja i praćenju bolesnika

Ovakva testiranja su značajna već na početku ispitivanja bolesnika, kada još nije postavljena dijagnoza sJIA ali je značajno oceniti aktivnost i težinu bolesti, ali i kasnije, kada je postavljena dijagnoza sJIA ili neke od ostalih navedenih bolesti. Radi se o testovima koja pokazuju stepen inflamacije, ali i testovima koji pružaju uvid u stanje i funkciju pojedinih sistema i organa, odnosno u njihova oštećenja. Odgovarajući testovi su detaljnije prikazani u tački c.

c) Redosled testiranja u praktičkom radu

Redosled kojim su navedeni testovi u tabeli 2 upravo je praktični redosled testiranja u dijagnostikovanju sJIA i procenama stanja bolesnika. On se može modifikovati prema situaciji, i ne treba ga shvatiti kao krutu shemu.

Tabela 2

Laboratorijski testovi u diferencijalnoj dijagnostici i u procenama kod bolesnika pri sumnji na sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa

1. Osnovna biohemijska i hematološka ispitivanja:

Osnovna hematološka ispitivanja

- određivanje brzine sedimentacije eritrocita (SE),
- određivanje broja eritrocita, leukocita i trombocita,
- određivanje hematokrita.

Biohemijska ispitivanja

- određivanje C-reaktivnog proteina (CRP) u cirkulaciji,
- po mogućstvu određivanje i drugih reaktanata akutne faze,
- merenje koncentracije gvožđa i hemoglobina u serumu,
- po potrebi i ispitivanja faktora koagulacije,
- ostala biohemijska ispitivanja prema indikacijama (određivanje jetrinih enzima, određivanje drugih specifičnih biohemijskih pokazatelja važnih udiferencijalnoj dijagnozi)
- pregled urina i ispitivanja funkcije bubrega

2. Mikrobiološka testiranja

- bakteriološka ispitivanja punktata zgloba, stolice, brisa guše,urina,
- hemokultura,
- virusološka ispitivanja odgovarajućih materijala

3. Imunoserološka testiranja

- testiranja humoralnog imunskog odgovora
- ređe ispitivanja ćelijskog imunskog odgovora i citokinske mreže

4. Patohistološka ispitivanja - po potrebi

Posle pregleda bolesnika, pri sumnji na neku od bolesti navedenih u tabeli 1, vrše se laboratorijska testiranja prema indikacijama, i to prvo nespecifična i orijentaciona (u cilju dokazivanja inflamacije, ali i radi šire procene stanja i mogućih oštećenja organa i sistema) kako je navedeno u tabeli 2. Nespecifična testiranja obuhvataju osnovne biohemijske i hematološke testove. Oni nemaju dijagnozni značaj, pa se pri sumnji na određene bolesti, u daljem postupku dopunjavaju složenijim biohemijskim i hematološkim ispitivanjima specifičnim za te bolesti. Na taj način je moguće da se uz dopunske hematološke i/ili biohemijske testove dokaže neka od nabrojanih bolesti (npr. hematološke bolesti, ili metabolički poremećaji). U protivnom ostaje mogućnost da se radi o JIA ili o ostalim bolestima navedenim u tabeli 1 što valja dalje diferencirati.

U daljem postupku se zato vrše imunoserološka ispitivanja kojima se u određenim slučajevima mogu dokazati neke SBVT ili ReA, ali i mikrobiološka testiranja kojima eventualno možemo dokazati razne infekcije, posebno infekcijske artritise, pa i septička

stanja, a ređe ReA, bilo da se radi o bakterijskim ili virusnim infekcijama. Mikrobiološka testiranja značajna su i pri sumnji na komplikacije.

Ako se isključe i ova i sva ostala oboljenja, uz odgovarajući klinički nalaz, postavlja se konačna dijagnoza JIA. Tada treba razlikovati pojedine oblike JIA, među kojima i sJIA pri čemu je korist od laboratorijskih testiranja minimalna, a klinički aspekt je odlučujući. Kada se postavi dijagnoza sJIA u daljem toku bolesti se opet koriste testovi kojima se procenjuje i prati stanje bolesnika, po potrebi serijski.

U daljem tekstu su bliži podaci o testovima navedenim u tabeli 2, uz neophodne napomene o njihovom značaju kako u diferencijalnoj dijagnostici, tako i u procenama.

1. *Osnovna hematološka i biohemijska ispitivanja* ukazuju na veću ili manju aktivnost bolesti kao i na pojedine komplikacije, ali ne omogućavaju razlikovanje JIA od ostalih bolesti.

Osnovna hematološka ispitivanja

Brzina SE je kod bolesnika sa JIA povećana, posebno kod onih sa sJIA (2), kada u aktivnoj bolesti dostiže i vrednosti od preko 100 mm u prvom satu (3, 40). Mada povećana brzina SE većinom dobro koreliše sa većom aktivnošću bolesti bolesnika sJIA, takva korelacija može i izostati (5). Vrednosti brzine SE ne mogu poslužiti za razlikovanje JIA, pa ni sJIA od ostalih bolesti, jer je SE u većini tih bolesti takođe ubrzana.

Osnovna hematološka ispitivanja mogu otkriti *anemiju* koja je u JIA većinom normocitnog tipa. Anemija je najizraženija u sJIA, mada je izrazita i kod RF pozitivne poliartikulne forme JIA (4). Vrednosti hematokrita i broj eritrocita su u sJIA izrazito sniženi. Kod bolesnika sa sJIA anemija je pretežno mikrocitna i hipohromna (6, 7). Njena pojava kod bolesnika sa sJIA pozitivno koreliše sa većom aktivnošću bolesti. Anemija postoji i u drugim diferencijalno dijagnostički značajnim bolestima, npr. u 15% bolesnika sa Behçetovom bolešću (8), kod bolesnika sa Henoch-Shoenleinovom purpurom, sarkoidozom, itd., pa ni nalaz anemije ne omogućava razlikovanje JIA od ostalih bolesti.. Hematološkim ispitivanjima je moguće na osnovu karakteristične morfologije eritrocita dijagnostikovati i anemiju srpastih ćelija (sickle cell disease) koja prema kliničkoj slici (intermitentne epizode bolova ishemičnog porekla) može doći u obzir u okviru diferencijalne dijagnostike sa JIA. U anemiji srpastih ćelija je hematokrit smanjen na 15 do 30% od normalne vrednosti, pojavljuje se hemoliza, a često i granulocitoza (9).

Leukocitoza je veoma izražena u sJIA (30 do 50 000/m³), i potiče od porasta broja neutrofilnih polimorfonuklearnih leukocita (2). Leukocitoza se može pojaviti šta više kod 80% bolesnika sa sJIA, i njena pojava koreliše sa febrilnošću i većom aktivnošću te bolesti (2). Često je leukocitoza rani znak pogoršanja kod bolesnika sa sJIA (4). Razumljivo, ni leukocitoza nije specifična niti odlučujuća za postavljanje dijagnoze sJIA. Kod bolesnika sa Henoch-Shoenleinovom purpurom je broj leukocita takođe povećan. Kada se otkrije leukocitoza treba pomišljati i na bakterijske infekcije, kao i na efekte glikokortikoidne terapije. Ta terapija može takođe usloviti teške infekcije koje su praćene leukocitozom (4). Glikokortikoidna terapija može izazvati i smanjenje broja monocita, eozinofila i bazofila (4). Terapija etanerceptom može kod bolesnika sa JIA olakšati pojavu infekcija gornjeg respiratornog trakta (10) što je praćeno leukocitozom. Limfocitoza ne govori u prilog sJIA, i može se pojaviti pri virusnim infekcijama, u toku tuberkuloze, ili pertusisa. Limfocitoza uz istovremeno smanjenje broja neutrofilnih polimorfonuklearnih leukocita može pobuditi sumnju na leukemiju, što iziskuje detaljna i specifična hematološka testiranja. Limfocitopenija nije karakteristika sJIA i ukoliko se pojavi, treba misliti na SEL, efekte glikokortikoidne terapije, limfome, imunske deficite ili sepsu.

U sarkoidozi broj leukocita u perifernoj krvi može biti normalan ili smanjen, i može se otkriti eozinofilija kao i limfocitopenija (11). U porodičnoj mediteranskoj groznici (Familial Mediterranean Fever /FMF/) poznatoj i pod nazivom Familial Paroxysmal Polyserositis, koja je autosomno recesivno nasledna bolest Jevreja Sefarda, Jermena i Arapa, sa mutacijom gena MEFV locirnog na hromosomu 16p, koji kodira protein pirin od 781 aminokiselinskog ostatka, u ćelijama mijeloidne loze, povećan je broj polimorfonuklearnih leukocita do $10\ 000 - 30\ 000/\text{mm}^3$, i takav nalaz je prisutan skoro uvek u akutnom ataku te bolesti, kada je ubrzana i SE (12). Ne postoje testovi specifični za ovu bolest, pa se dijagnoza postavlja na osnovu kliničke slike i porodične anamneze (12), i na taj način se može isključiti dijagoza sJIA.

Leukocitopenija nije odlika sJIA, i ukoliko se otkrije, treba razmatrati mogućnost da se radi o SEL, leukemiji, virusnim infekcijama, ili efektu lekova kao što su sulfasalazin (10), soli zlata, metotreksat, ili azatioprin (4).

Povećan broj trombocita se uklapa u nalaze svojstvene bolesnicima sa sJIA, mada takođe nije element za postavljanje dijagnoze ove bolesti. Kod bolesnika kod kojih je dijagnoza sJIA postavljena, trombocitoza je odlika aktivne bolesti, odličan je indikator inflamacije (7,13), i može šta više prethoditi pogoršanju (13). U aktivnoj bolesti broj trombocita je često povećan (6) uz normalan hemoglobin, i normalnu brzinu SE (7). Ako je u početku bolesti trombocitoza izraženija, veći je rizik od oštećenja jetre prilikom terapije metotreksatom (4). U Henoch-Shoenleinovoj purpuri je broj trombocita normalan ili blago povećan, i takvi nalazi nisu od pomoći u dijagnostikovanju sJIA. Trombocitopenija govori protiv dijagnoze sJIA, i pobuđuje sumnju na SEL, leukemiju, ili posledice delovanja nekih lekova, jer trombocitopeniju mogu izazvati kako soli zlata tako i metotreksat (4).

Ističemo da čak i ako nema tipičnih nalaza u krvnom razmazu, leukocitopenija i/ili trombocitopenija treba da pobude sumnju na leukemiju (1). Na mogućnost postojanja neoplazmi ukazuju teška anemija, trombocitopenija i leukocitopenija, kao i nalaz blasta u krvnom razmazu (2).

Kada je stanje bolesnika teško, uz intravaskulnu koagulopatiju, insuficijenciju jetre, nekad i encefalopatiju, sa ospom i pancitopenijom u krvi sa nizom organskih oštećenja, mora se pomišljati i na sindrom aktivacije makrofaga (Macrophage Activation syndrome /MAS/ tj. hemofagocitnu limfohistiocitozu /HLH/), što iziskuje dopunska testiranja, pre svega pregled punktata koštane srži, kao i hitnu agresivnu terapiju (14) Sindrom se može pojaviti kod bolesnika sa sJIA, ali i kod onih koji nemaju tu bolest, kao tzv reaktivna hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) u toku virusnih infekcija, zatim kao reakcija na određene lekove, ali i kao genetski uslovljena bolest poznata kao porodična hemofagocitna limfohistiocitoza (FHLH) (15). Pojavu MAS kod bolesnika sa sJIA mogu stimulisati lekovi kao metotreksat (16), etanercept (17), i soli zlata (2). U osnovi patogeneze MAS je smanjena aktivnost ćelija prirodnih ubica (ćelije NK), kao i citotoksičnih limfocita T, u kojima je usled defekta odgovarajućeg gena, smanjena ekspresija perforina (15) što rezultira nedovoljnom eliminacijom makrofaga, i većom produkcijom IL-1, TNF- α , IL-6 i IFN- γ , uz povećane koncentracije solubilnih receptora za TNF, što stimuliše inflamaciju. Dobro diferentovani aktivisani makrofagi ili histiociti intenzivno fagocituju hematopoezne ćelije u koštanoj srži. U perifernoj krvi je smanjen broj neutrofila kao i trombocita. Biohemijski nalazi u MAS prikazani su u okviru opisa značaja pojedinih biohemijskih ispitivanja (v. dalje).

Biohemijska ispitivanja

Koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u cirkulaciji bolesnika sa sJIA je povećana, i pozitivno koreliše sa jačinom inflamacije (3, 4), ali kao ni ostali reaktanti akutne faze (RAF), ne može poslužiti za razlikovanje sJIA od ostalih bolesti u kojima se takođe može utvrditi.

Pored određivanja reaktanata akutne faze, potrebno je i određivanje jetrinih enzima (AST, ALT, γ GT) u cirkulaciji kako bi se isključila ili potvrdila mogućnost postojanja hepatitisa pri kojem takođe mogu postojati zglobne i sistemske manifestacije. Ti pokazatelji su značajni i kada se dokaže sJIA jer su prvobitne vrednosti ovih enzima osnov za praćenje mogućih hepatotoksičnih dejstava primenjenih lekova, pa se ovi enzimi prate longitudinalno. Sulfasalazin kao i metotreksat izazivaju povišenje aminotferaza (10). Hepatotoksičnost mogu ispoljiti i azatioprin, kao i soli zlata (4). Kod bolesnika sa sarkoidozom ponekad su povišene vrednosti γ GT kao i alkalne fosfataze, dok je povišenje koncentracija aminotferaza ređe (11).

Lečenje dece sa JIA ciklosporinom A iziskuje kontrolu kreatinina zbog moguće bubrežne insuficijencije (18)

Treba odrediti i vrednosti hemoglobina i serumskog gvožđa, koje u sklopu anemije u sJIA mogu biti izrazito snižene, ali nemaju dijagnostički značaj. Kod bolesnika sa sJIA u cirkulaciji je povišen feritin (2).

Ako se utvrde krvavljenja, postoji mogućnost da su zglobne tegobe posledica hemartroze jer se u hemofiliji pojavljuje i akutna hemartroza, i subakutna artropatija, i tzv. boggy synovitis sa izlivom i bez sveže hemoragije (19). Tu su neophodna testiranja faktora koagulacije (faktor VIII, faktor IX, von Willebrandov faktor /heterogeni multimerni glikoprotein plazme koji stvaraju megakariociti i endotelne ćelije/), kako bi se potvrdila ili isključila hemofilija ili von Willebrandova bolest. U von Willebrandovoj bolesti smanjena je koncentracija von Willebrandovog faktora, smanjena je aktivnost VIII faktora koagulacije a vreme koagulacije je produženo.

Kod bolesnika sa MAS biohemijski testovi otkrivaju porast koncentracije triglicerida, smanjenu koncentraciju albumina u serumu, povišene aminotferaze, povećana je koncentracija produkata degradacije fibrinogena, produženo je protrombinsko vreme, kao i PTT.

Amiloidozu koja se može pojaviti kod bolesnika sa JIA treba otkriti što ranije. Zato je u toku bolesti dragoceno praćenje koncentracije serumskog amiloida A (SAA) čije veliko povišenje govori u prilog amiloidoze, te omogućava njeno ranije otkrivanje (4).

Pri sumnji na sindrom hiperimunoglobulinemije D (HIDS), potrebna su finija biohemijska testiranja kao što je merenje aktivnosti mevalonat kinaze (MVK) u mononuklearnim ćelijama krvi, i merenje koncentracije mevalonske kiseline koja se nagomilava u urinu bolesnika sa HIDS. U osnovi nastanka ovog sindroma je defekt gena za MVK na hromosomu 12q24, koji se nasleđuje autosomno recesivno.

Kod bolesnika sa porodičnom mediteranskom groznicom (Familial Mediterranean Fever /FMF/) je pri akutnom ataku u cirkulaciji povišena koncentracija CRP, SAA, fibrinogena, i haptoglobina, uz normalne vrednosti lipida (12, 20). Bubrežna funkcija je normalna dok se ne pojavi amiloidoza (12). Povišene su koncentracije gama globulina u serumu, ali nema autoantitela.

Nekad diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir i Farberova bolest (sinonimi: Farberova lipogranulomatoza, deficit ceramidaze), autosomno recesivno nasledna bolest sa defektom gena odgovornog za sintezu kisele ceramidaze koja kao lizosomska hidrolaza razgrađuje ceramid u sfingozin i masne kiseline. Pri smanjenom stvaranju ovog enzima ili izostanku njegove sinteze u tkivima se nagomilava ceramid tj. sfingomijelin. Dijagnozu

potvrđuje merenje aktivnosti kisele ceramidaze ili ispitivnje katabolizma lizosomskog ceramida u leukocitima periferne krvi, ili u fibroblastima kože u tkivnoj kulturi.

Određivanje homovanilične kiseline i određivanje vanilil mandelične kiseline u urinu važno je pri sumnji na neuroblastom, dok je merenje koncentracije kalcijuma u krvi i urinu, kao i određivanje enzima koji konvertuje angiotenzin (Angiotensin Converting Enzyme /ACE/), značajno u diferencijalnoj dijagnozi pri sumnji na sarkoidozu (11). Koncentracija ACE je povišena u 40-90% bolesnika sa sarkoidozom, što koreliše sa aktivnom bolešću (11).

Pri sumnji na Gaucherovu bolest moraju se izvršiti i odgovarajuća laboratorijska testiranja (1,21). Radi se o bolesti sa autosomno recesivnim nasleđivanjem defekta gena za kiselu β -glikozidazu (glikocerebrozidazu) (21), koji se nalazi na hromosomu 1 sa posledičnim nagomilavanjem glikocerebrozida u makrofagima (Gaucherove ćelije), u koštanoj srži, jetri i slezini, a nekad i u CNS. Naime, ovaj enzim razgrađuje glikozilceramid. Finija biohemijska ispitivanja mogu otkriti smanjenu aktivnost ovog enzima u leukocitima. Kada se sumnja na Fabryjevu bolest (sinonimi: Angiokeratoma corporis diffusum, deficit ceramid triheksozidaze) u osnovi koje je X-vezana mutacija gena koji kodira α -galaktozidazu A (ceramid triheksozidazu) koja u lisosomima razgrađuje glikosfingolipide, neophodna su ispitivanja aktivnosti ovog enzima (1, 21). Mutacija navedenog gena prouzrokuje smanjenu aktivnost ili čak nedostatak α -galaktozidaze A, i nagomilavanje glikosfingolipida u ćelijama (eritrociti, ćelije krvnih sudova, ćelije srca), kao i nagomilavanje glikosfingolipida u oku.

U anemiji srpastih ćelija, u čijoj je osnovi mutacija gena za β globin, u molekulu hemoglobina S (HbS) je na položaju 6 glutaminska kiselina zamenjena valinom: Hb S($\alpha_2\beta_2^{6\text{glu}\rightarrow\text{val}}$). Dijagnoza pored otkrivanja karakteristične morfologije eritrocita (v. hematološka testiranja), iziskuje i tačno određivanje "profila" hemoglobina (9).

Potencijalnu praktičku vrednost kod bolesnika sa sJIA ima i određivanje trombomodulina u cirkulaciji, jer njegove povišene vrednosti korelišu sa većom aktivnošću te bolesti (22). Trombomodulin je koristan i kao pokazatelj aktivnosti bolesti bolesnika sa vaskulitisima ali i bolesnika sa SEL (22).

Kod bolesnika sa sJIA rezultat pregleda urina može biti uredan, ali se na početku bolesti kod 20-40% bolesnika nalazi blaga proteinurija, kao i eritrociti i leukociti u urinu (2). Proteinurija je posebno karakterističan nalaz u periodu febrilnosti (13). Pojava intermitentne hematurije kod bolesnika sa JIA može biti posledica blagog glomerulitisa, ili uzimanja nekih lekova (2,13). Terapija sJIA solima zlata ali i metotreksatom, takođe može kod bolesnika izazvati hematuriju (4). Soli zlata mogu izazvati membranski nefritis, pa i glomerulonefritis (4). Lečenje dece sa JIA ciklosporinom A takođe iziskuje kontrolu urina (4). Patološki nalaz urina može upućivati i na SEL, mada se u sJIA može otkriti trajna proteinurija kao prvi znak amiloidoze (13).

Kako je jedna od komplikacija u JIA i osteoporoza, neophodno je praćenje koncentracija kalcijuma, i fosfora, a po mogućstvu i ispitivanje osteokalcina u krvi kao pokazatelja osteoblastne aktivnosti, i dezokspiridinolina u urinu kao pokazatelja osteoklastne aktivnosti, kao i kalcitonina u serumu (4).

2. Mikrobiološka testiranja su korisna u diferencijalnoj dijagnostici kada se pomišlja na razne infekcije. Kultura sinovijske tečnosti može pružiti dokaz o postojanju infekcijskog artritisa, hemokultura može otkriti sepsu, otkrivanje urinarne ili crevne infekcije može ukazivati na ReA, a pregled brisa guše može pružiti podatke korisne za dijagnozu reumatske groznice, ili poststreptokoknog ReA.

Zapaženo je takođe da se deca često pojavljuju na pregledu pod sumnjom na sJIA, da bi se kasnije otkrila Lajmska borelioza (23).

U Kawasakijevoj bolesti se ukazuje i na mogući značaj infekcija izazvanih bakterijom Staphylococcus aureus. Ako se sumnja na Henoch-Shoenleinovu purpuru, od koristi je dokazivanje infekcija za koje se smatra da su u vezi sa pojavom ove bolesti - npr. infekcije piogenim streptokokima, infekcije čiji je izazivač Mycoplasma pneumoniae, infekcije virusom varičele, kao i virusom rubeole. Virusološka ispitivanja ponekad mogu razjasniti diferencijalno dijagnostičke probleme, posebno kada je u pitanju virus hepatitisa C (HCV), Coxackie virusi, ili HIV.

Mikrobiološka ispitivanja su korisna i u otkrivanju interkurentnih infekcija kod bolesnika sa sJIA.

3. Imunoserološka ispitivanja su korisna u diferencijalnoj dijagnostici s tim što u praksi prevladavaju testovi humoralnog imunskog odgovora. U cirkulaciji bolesnika sa sJIA su povišene koncentracije svih klasa imunoglobulina (Ig) (2,4) a posebno je povišen IgG. To povišenje koreliše sa većom aktivnošću ove bolesti (4) i znatan porast koncentracije IgG označava pogoršanje u sJIA. U teškim formama sJIA povišen je i serumski IgA. S druge strane, neki lekovi kao sulfasalazin, mogu dovesti do smanjenja koncentracija imunoglobulina u serumu (10). Određivanje imunoglobulina svakako nije od dijagnostičnog značaja za sJIA. Tako su i u cirkulaciji bolesnika sa Behçetovom bolešću povećane koncentracije svih klasa Ig, a posebno je povišen izotip IgA (8). Gama globulini su povišeni i kod bolesnika sa porodičnom mediteranskom groznicom, ali tu ne postoje autoantitela (20) i takvi nalazi nisu od koristi u diferencijalnoj dijagnostici sJIA.

Nalaz visokih titrova ANA pobuđuje sumnju na SEL i iziskuje određivanje anti-nDNK antitela i anti-Sm antitela, dok pojedina specifična markerska autoantitela mogu ukazati na sistemsku sklerozu (SSK), dermatomiozitis (DM), ili vaskulitise. Antinukleusna antitela se retko nalaze kod bolesnika sa sJIA. Samo 5-10% bolesnika sa sJIA je ANA pozitivno (2,23) i određivanje tih antitela nema značaja za dijagnozu ili prognozu sJIA. Antinukleusna antitela se otkrivaju u oligoartikulnom JIA, posebno , posebno kod malih devojčica (4). Kod oko 30% dece sa JIA kod kojih se u serumu otkrivaju ANA može se pojaviti uveitis (24).

Nalaz reumatoidnih faktora (RF) u serumu bolesnika sa sJIA je redak (4 -7%) (2,13, 23), dok je to jedan od nalaza koji su determinišući za RF pozitivni poliartritis.

U serumima oko 7% dece sa sJIA mogu dokazati i antikardiolipinska antitela, ali njihova pojava ne koreliše sa posebnim kliničkim odlikama, niti se kod takvih bolesnika pojavljuje antifosfolipidni sindrom (25, 26). Neki autori ova antitela nalaze i u većem procentu bolesnika sa s JIA: 29% (27) do 53%(28).

Cirkulišući imunski kompleksi (CIK) su kod bolesnika sa sJIA povišeni samo u akutnoj fazi bolesti (4). Vrednosti CIK nemaju značaja u dijagnozi sJIA.

Serološka potvrda pojedinih virusnih infekcija koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir, može biti značajna u isključivanju dijagnoze JIA. Slično pravilo vredi i kada se radi o Lajmskoj boreliozi.

Testovi kojima se ispituje ćelijski imunski odgovor još nisu našli primenu u rutinskoim radu, i pretežno se koriste u istraživačke svrhe. Njihov potencijalni značaj u budućnosti je nesumnjiv. Ispitivanja mreže citokina i citokinskih receptora obećavaju, mada se rutinski još ne primenjuju. Kod bolesnika sa sJIA u cirkulaciji su povišeni proinflamatorni citokini IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α (15, 29 , 30). U sJIA povišen je i faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating

Factor /GM-CSF/) (15). Koncentracija TNF- α u serumu bolesnika sa sJIA veća je nego u poliartikulnoj formi JIA. U cirkulaciji bolesnika sa sJIA nisu povišene koncentracije IL-2, IL-3 niti IL-4 niti IFN γ (29). U cirkulaciji bolesnika sa HLH povišene su koncentracije IL-18 što bi moglo biti korisno u proceni aktivnosti bolesti.

Praktički klinički značaj određivanja citokina u sJIA nije veliki, posebno ne u dijagnostici, ali je potencijalno od interesa da je u aktivnom sJIA izraženo povišenje IL-1, IL-6, i IL-12, dok je u mirnoj fazi bolesti to povišenje daleko manje izraženo, mada su vrednosti navedenih citokina i dalje iznad normalnih (15,29).

Imunogenetska testiranja nisu od praktičkog značaja u kliničkim ispitivanjima bolesnika sa sJIA i imaju smisao samo u istraživanjima. Zapažena je korelacija JIA sa fenotipom DR5(DRB1*1104), DRw6, DQw1(DQA1*0501),DQw2 (DPB1*0201) (13).

4 Patohistološka ispitivanja nisu od koristi za postavljanje dijagnoze sJIA već su značajna u diferencijalnoj dijagnozi. Pojedine bolesti koje se manifestuju na sličan način kao sJIA mogu se patohistološki verifikovati čime se isključuje dijagnoza sJIA. U tom smislu su dobre ilustracije patohistološko verifikovanje tumora, kao i pregled materijala dobijenog biopsijom ledirane kože bolesnika sa TRAPS, koji otkriva perivaskulnu i intersticijsku infiltraciju limfocitima i monocitima, ali bez vaskulitisa (31). U procenama je od interesa da se amiloidoza koja se može pojaviti toku JIA dokazuje patohistološki, nalazom homogenih depozita amiloida A u tkivima jetre, bubrega, slezine a ređe i drugih organa, koji se boje kongo-crvenim (4).

Ponovimo na kraju da se u postupku postavljanja dijagnoze sJIA rukovodimo prvenstveno kliničkim pregledom, dok se laboratorijska ispitivanja koriste u diferencijalnoj dijagnozi. Po postavljanju dijagnoze sJIA laboratorijski nalazi su od značaja za praćenje aktivnosti bolesti, kao i efekta terapije, a posebno važno mesto imaju u praćenju eventualnih neželjenih efekata lekova. Na kraju laboratorijski nalazi koji su u potpunosti normalni, sa zadovoljavajućim kliničkim nalazom pokazuju da je dete sa sJIA u remisiji, i da je potrebna povremena kontrola koja će obuhvatati i odgovarajuće laboratorijske pokazatelje infamacije.

LITERATURA

- 1) Emery H. Evaluation of muskuloskeletal complints in children in: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors, Rheumatlogy. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London- New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto. 975-985.
- 2) White PT. Clinical features of juvenle rheumatoid arthritis in: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors, Rheumatlogy. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London- New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto. 959-974.
- 3) Gacić D. Juvenilni idiopatski artritis. u: Pilipović N. Reumatologija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd 2000. 323-348.
- 4) Budimir M. Juvenilni idiopatski artritis. Srpska knjiga Ruma 2002. 53-60, 78-79, 145-146, 151-152, 167, 171-172, 174, 176-182

- 5) Giannini EH, Brewer E.J. Poor correlation between the erythrocyte sedimentation rate and clinical activity in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin.Rheumatol.* 1987; 6: 197 - 201.
- 6) Volanakis JE. Acute phase proteins in rheumatic disease in: Mc Carty D.J.,Koopman W.J eds. *Arthritis and allied conditions*,12-th edition, Lea & Febiger, Philadelphia-London 1993. 469 - 477.
- 7) Hussein A, Stein J, Ehrlich JFF. C-reactive protein in the assessment of disease activity in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthritis. *Scand J Rheumatol* 1987;16:101-105.
- 8) Yazici H,Yurdakul S, Hamuryudan V,Fresko I. Behcet's syndrome in: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS,Weinblatt ME,Weisman MH editors, *Rheumatology*. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London-New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto. pp 1665-1669.
- 9) Benz EJ. Hemoglobinopathies In: Harison's principles of internal medicine. Mc Graw-Hill 2001. New York, San Francisco, Washington DC, Auckland, Bogota, Caracas. 666-671
- 10) Ilovite NT. Current treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis.*Pediatrics* 2002;109(1):109-115.
- 11) West SG, Kotzin BL, Sarcoidosis. in: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS,Weinblatt ME,Weisman MH editors, *Rheumatology*. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London- New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto. 1735-1745.
- 12)Isselbacher LJ, Epstein A. Diverticular, vascular and other disorders of theintestine and peritoneum in: Braunwald E, Fauci AS,Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors In: Harison's principles of internal medicine. Mc Graw-Hill 2001.New York, San Francisco, Washington DC,Auckland, Bogota, Caracas.1695-1704.
- 13) Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis in: Kelley W.N, Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. eds. *Textbook of Rheumatology*.W.B.Saunders comp. Philadelphia-London-Toronto-Montreal.Sydney-Tokyo 1997. 1207 – 1224.
- 14) Vojnović J. Etio-patogenetske dileme sistemske forme juvenilnog idiopatskog artritisa. *Acta rheum Belgrad* 2005: 35:(1-2),..... **u štampi**
- 15) Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham T, Passo MH, Filipovich A, Grom AA. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2004;7(1):30-37.
- 16) Ravelli A, Carcia MC, Buratti S, Temporini F, Martini A. Mehtorexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:865-7.
- 17) Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:401-3.

- 18) Fantini F, Gerloni V, Gattinare M. Long term therapy of severe unresponsive cases of juvenile chronic arthritis with Cyclosporin A. *Arthritis Rheum (Abstract)* 1994;37(suppl):702
- 19) York JR. Hemophilia in: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors, *Rheumatology*. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London- New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto. 1191-2298,
- 20) Kastner DL. The hereditary periodic fevers in: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors, *Rheumatology*. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London- New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto. 1717-1723.
- 21) Grabowsky GA. Bolesti deponovanja u lizozomima, u: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL urednici. *Harisonova načela interne medicine*. Bardfin doo. Beograd 2004 & Romann doo Banja luka 2004. 2276-2281.
- 22) El-Gamal YM, Heshmat NM, El-Kerdany TH, Fawzy AF. Serum thrombomodulin in systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 ;15(3):270-7.
- 23) Petty RE. Classification and epidemiology of juvenile inflammatory arthritis in: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors, *Rheumatology*. Mosby. Elsevier limited 2003. Edinburgh-London- New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto. 953-955.
- 24) Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J. Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and test for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:71-81.
- 25) Gedalia A, Molina JF, Garcia CO, Doggett S, Espinoza LR, Gharavi AE. Anticardiolipin antibodies in childhood rheumatic disorders. *Lupus* 1998;7(8):551-553.
- 26) Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari AC, Barbano G, Morreale G, Stalla F, Picco P et al. Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus, juvenile chronic arthritis and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995;34(9):873-81.
- 27) Leak AM. Autoantibody profile in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:178-82.
- 28) Caporali R, Ravelli A, De Genaro F et al. Prevalence of anticardiolipin antibodies in juvenile chronic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50:599-601.
- 29) Aggarwal A, Mishra R. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Indian Pediatrics* 2002;39:739-742.
- 30) Stojanović R, Dimitrijević M, Sušić G, Gacić D, Milenković P. Cytokine levels in sera of children with Juvenile Chronic Arthritis: relationship to the onset and activity of disease. X

EULAR 97, 10th Symposium, Vienna, 1997, Rheumatology in Europe, 1997; 26: suppl. 2, 114.

31)Toro JR, Aksentijevich I , Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor Necrosis Factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. Arch Dermatol 2000;136(12):1487-94.

accordingly

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

LABORATORY FINDINGS IN SYSTEMIC ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: ACCESS TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

VLADIMIR MIRČETIĆ AND ROKSANDA STOJANOVIĆ

There are no laboratory tests specific for systemic onset of juvenile idiopathic arthritis (SoJIA), so laboratory investigations are not useful for diagnosis of the SoJIA, but the diagnosis depends on clinical findings. Laboratory investigations are necessary for differential diagnosis in order to exclude or confirm some other diseases. Therefore, diagnosis of SoJIA is „diagnosis per exclusionem“. In that way the diagnosis of SoJIA indirectly depends on more laboratory tests specific for diseases relevant in differential diagnosis process. Diagnosis of SoJIA requires other forms of JIA to be excluded. In this process clinical criteria are of much greater importance than laboratory findings.

The list of diseases for different diagnosis with SoJIA is very long: infective arthritis, reactive arthritis, systemic connective tissue diseases, some vasculitis syndromes, some hematological disorders as hemophilia, leucoses, sickle cell anemia, von Willebrandt's disease, immunodeficiency syndrome, hyperimmunoglobulinaemia D, syndrome TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome), various malignancies (neuroblastoma, localized bone tumors, lymphoma), as well as some specific diseases, e.g. sarcoidosis, metabolic disorders (Gaucher's disease, Fabry's disease and Farber's disease), and Down's syndrome. Laboratory tests are very important for estimation of SoJIA, that includes estimation of disease activity and severity, efficacy of medical treatment and adverse events during medication. The spectrum of laboratory tests is very wide, encompassing basic biochemical and hematological tests as well as specific hematological and biochemical, and especially microbiological and immunological investigations. Particular histopathology analysis can be needed in some cases. These laboratory investigations have to be done according to specific order, starting with non-specific inflammatory tests followed by the tests very specific for diseases included in differential diagnosis process.

K e y w o r d s: Juvenile idiopathic arthritis, systemic onset, differential diagnosis, laboratory tests, disease activity

ULOGA VIZUALIZACIONIH METODA U SISTEMSKOM OBLIKU JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

DRAGOSLAV JABLANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: U radu je prikazan pregled vizualizacionih metoda koje su u dijagnostičkoj upotrebi u sistemskom obliku juvenilnog idiopatskog artritisa. Date su osnovne karakteristike svake od njih sa osvrtom na pojedinačnu ulogu svake od ovih metoda posebno. Takodje su prikazane i prednosti svake metode pojedinačno u odnosu na druge, kao i mane (nedostaci) svake metode posebno.

Ključne reči: vizualizacione metode, prednosti vizualizacionih metoda, mane vizualizacionih metoda.

Uvod: Brz razvoj tehnologije dovodi i do sve bržeg razvoja postojećih i razvoja novih vizualizacionih dijagnostičkih metoda. Njihov značaj i upotreba u medicini pa prema tome i u pedijatrijskoj reumatologiji, su sve veći, a njihov način funkcionisanja sve složeniji zbog čega je sve više potrebna bliska saradnja između reumatologa i radiologa.

Vizualizacione metode: Istorijski gledano najstarija (28.12.1895.) i najčešće upotrebljavana vizualizaciona metoda je **OBIČNA RADIOGRAFIJA** (1, 2). Najznačajniji faktori njene masovne upotrebe su prikazani na tabeli 1.

Tabela 1.
Prikaz prednosti i mana obične radiografije

PREDNOSTI	MANE
Relativno niska cena pregleda	Štetni efekti jonizujućeg zračenja
Jednostavnost tehnike	Relativno kasna pojava radiografskih znakova
Kratko vreme dobijanja radiografija	Nemogućnost istovremenog korektnog prikaza strukture kosti i mekih tkiva
Konfor pacijenta nije bitno poremećen	Subjektivnost u tumačenju radiografskih znakova
Jednostavnost radiografskih uređaja	Nemogućnost praćenja terapijskog efekta u kratkom vremenskom periodu zbog sporog razvoja radiografskih promena
Osnovna dokumentacija u praćenju bolesti	
Važan metod praćenja terapijskih efekata.	

Uloga običnih radiografija je, pre svega, u dijagnozi artritisa, mada su radiografske promene u dečjem artritisu obično nespecifične (izuzev promena izazvanih poremećajem rasta kosti) za razliku od radiografskih promena u artritisu odraslih (3).

KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (KT) se razvila iz konvencionalne aksijalne tomografije koju je u upotrebu uveo Vallebona. Princip rada je sličan nastajanju obične rendgenske slike. Razlika je u registraciji oslabljenih X zraka koji prolaze kroz ljudsko telo. Kod KT se oslabljeni X zraci registruju osjetljivim detektorima, dobijene vrednosti se pretvaraju u električne impulse koji se pojačavaju radi lakšeg merenja. Izmerene analogne vrednosti se pretvaraju u digitalne iz kojih se formira piksel (osnovna zapreminska jedinica za sintezu slike) koji predstavlja i volumen tkiva. Spajanjem velikog broja piksela

se stvara (rekonstruiše) kompjuterska slika sloja tela a na osnovu koeficijenta slabljenja X zračenja za svaki piksel (4).

Glavna prednost kompjuterizovane tomografije nad konvencionalnom rendgenskom slikom je sposobnost registracije apsorpcijske razlike manje od 1% za razliku od obične radiografije koja registruje apsorpcijsku razliku veću od 5%. Važna razlika je i mogućnost dobijanja slike u tankom sloju i bez superpozicije sa okolnim strukturama. Ova prednost se naročito koristi u prikazivanju kompleksnih anatomskih regija (kičmeni stub, rameni pojas) i odnosa mekih tkiva i parenhimskih organa sa kostima jer ih istovremeno prikazuje. Upotrebljivost ove metode se poboljšava upotrebom kontrastnih sredstava. Moguće je prikazivanje slike u realnom vremenu kao i ultrazvukom upotrebom «multislice» akvizicije. Glavna mana ove metode kao i obične radiografije je radijacija, mada je izlaganje X zracima upotrebom modernih skenera smanjeno na ispod 1 sekunde. KT je u upotrebu uvedena 1970. tj. 1971.g od strane Ambros-a i Hounsfielda.

KT je radiološka dijagnostička procedura u toku koje se rendgenska cev kružno kreće oko pacijenta, emitujući kontinuirano X- zrake. Kompjuter skuplja i analizira podatke o stepenu apsorpcije X zračenja u svakoj tački u polju skeniranja i rekonstruiše aksijalne preseke snimanog objekta, transformišući dobijene vrednosti u sivu skalu. KT je omogućio snimanje u tankom sloju, bez superpozicije anatomskih struktura i istovremeno prikazivanje svih anatomskih struktura u polju skeniranja. Savremeni aparati za KT rade u rezoluciji 512 x 512 i više, sa vremenom skeniranja i rekonstrukcije slike ispod 1 sekunde. Ubrzani skeneri sa mogućnošću spiralne i „multislice„ akvizicije omogućavaju dobijanje slike u realnom vremenu poput ultrazvuka

Zahvaljujući velikom stepenu apsorpcije X-zraka u kalcijumu i visokoj prostornoj rezoluciji, KT daje odličan prikaz kako normalne koštane strukture tako i njenih poremećaja. Prikaz hrskavice, ligamenata i mišića sa KT je nešto slabiji, tako da su UZ i MR u prednosti kod dijagnostike bolesti zglobnih i mekotkivnih struktura muskulo-skeletnog sistema.

Tabela 2.
Uporedni prikaz prednosti i mana KT i MR

KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA		MAGNETNA REZONANCIJA	
PREDNOSTI	MANE	PREDNOSTI	MANE
Kratko vreme pregleda	Jonizujuce zracenje	Nema jonizujuceg zracenja	Dugotrajan pregled
Dostupnost	Samo aksijalna ravan preseka	Multiplanarnost	Vrlo visoka cena
Relativno niska cena	Nedovoljna tkivna rezolucija	Dobra tkivna rezolucija	Tesko dostupan
Dobar prikaz koštanih struktura i kalcifikata	Neophodna je primena jednog kontrasta	Prikaz krvnih sudova bez kontrasta	Slabija prostorna rezolucija
Visoka prostorna rezolucija		Mogućnost funkcionalne dijagnostike MSS	Kontraindikacije: klaustrofobija, metalni implantanti
Nema kontraindikacija			
Mogućnost izvodenja interventnih procedura			

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK

Ultrazvučna dijagnostika je metoda pregleda kojom se pomoću snopa ultrazvučnih talasa dobija slika preseka tela. Ovo je tzv. Refleksiona metoda jer se slika dobija odbijanjem ultrazvuka od granice dvaju tkiva sa različitim akustičkim otporima. na principima funkcionisanja *sonara* («SOund Navigation And Ranging») - Upravljanje brodom i određivanje daljine pomoću zvuka).

Principi proizvodjenja ultrazvuka su otkriveni još 1883. g kada je P.Galton sagradio pištaljku kojom je svoga psa dozivao «zviždukom» nečujnim za ljudsko uvo. Prvu dijagnostičku primenu ultrazvuka u medicini izvršio je austrijanac K.Dusik, ali je to bila transmisiona tehnika koja je danas napuštena.

Danas se isključivo upotrebljava refleksiona tehnika koja je prvi put upotrebljena 1950.g (5). Za pregled površinskih struktura koriste se linearne sonde visoke frekvence. Veća frekvencija omogućava i veću prostornu rezoluciju, ali je dubina penetracije smanjena. Zbog toga se za pregled dubljih struktura, kao što je recimo kuk, koriste sonde od 5 MHz, pa čak i 3,5 MHz.

Prednosti ultrazvučne dijagnostike (2, 5):

1. Brz, jednostavan i jeftin metod pregleda koji može da se često ponavlja, ali bez bojazni da naškodi bolesniku.
2. U dijagnostici kolekcija tečnosti i sitnih kalcifikacija skoro da predstavlja metod izbora.
3. Registruje fine promene ehogenosti mekotivnih struktura koje su posledica patoloških promena, što je česta pojava u reumatskim bolestima, počevši od vanzglobnog reumatizma koji čini najveći deo reumatske patologije.
4. Omogućava vizuelizaciju većeg broja ravnih preseka.
5. Pregled može da ima i dinamski karakter, tj. mogu da se prate pokreti obolelih ekstremiteta uz izvođenje provokativnih manevara, koji ističu patološke nalaze.
6. Posebno mesto zauzima otkrivanje patoloških promena kod novorođenčadi i dece, jer je potpuno neškodljiv i predstavlja metod izbora u perinatalnoj dijagnostici displazije kukova.
7. Interventni muskulo-skeletni ultrazvuk višestruko povećava pouzdanost punkcije kolekcije tečnosti, biopsije tumora i omogućava vizuelnu kontrolu distribucije injektiranog sadržaja.
8. Sa velikom sigurnošću omogućava razlikovanje reumatoidnih čvorića od tofusa i tumora vezivnog tkiva.
9. U novije vreme dopler u boji se koristi u dijagnostici tumora mekih tkiva i u praćenju zapaljenskih procesa.

Pored brojnih prednosti ultrazvučna dijagnostika ima i izvesnih mana:

1. Velika subjektivnost interpretacije.
2. Senke kostiju onemogućavaju vizuelizaciju
3. Ograničeni kontrast.
4. Otežan pregled bolesnika sa ranama i zavojima kroz koje talasi ne prolaze.

NUKLEARNA MEDICINA

Najčešće korišćena dijagnostička metoda nuklearne medicine u reumatologiji je SCINTIGRAFIJA SKELETA ^{99m}Tc -difosfonatima (^{99m}Tc -DPD). ^{99m}Tc -DPD ima vrlo veliku sposobnost vezivanja za patološke procese kostiju i zglobova, a da mehanizam vezivanja za kosti nije u potpunosti razjašnjen. Scintigram kostiju predstavlja funkcionalnu sliku koštane aktivnosti jer je stepen vezivanja ^{99m}Tc -DPD za kost direktno proporcionalan osteoblastnoj aktivnosti i prokrvljenosti (6). Difosfonati se izlučuju urinarnim traktom, te se na scintigramu prikazuju bubrezi i mokraćna bešika..

Nakupljanje radiofarmaka je na normalnom scintigramu kostiju ravnomerno i simetrično.

Scintigrafija kostiju je vrlo osetljiva dijagnostička metoda, ali njena glavna slabost je niska specifičnost.

Era nuklearne medicine započinje otkrićem veštačke radioaktivnosti od strane supružnika Joliot-Curie.

POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA (PET)

Pozitronska emisiona tomografija (PET) daje tomografsku sliku upotrebom pozitronskih radiofarmaka (7). Najčešće korišćeni pozitronski radiofarmaci u eksploraciji koštanozglobnog sistema su 2-F18-fluoro-2-deoksi-glukoza (FDG), jon Fluora (F-18) i difosfonati. FDG se nakuplja i raspoređuje proporcionalno metabolizmu glukoze, a F-18 i difosfonati se nakupljaju proporcionalno prokrvljenosti i osteoplastnoj aktivnosti. FDG se najčešće koristi u onkologiji. S obzirom da zdrava kost (trabekularna i kompaktna) slabo metaboliše glukozu pojava zona u kosti koje intenzivno metabolišu FDG skoro sa sigurnošću upućuju na zaključak da se radi o malignom tumoru kosti (primarnom ili sekundarnom). Mesto i uloga Pozitronske Emisione Tomografije u reumatskim bolestima (promene u koštanozglobnom sistemu) još nije određena. Prvu studiju o upotrebi PET -a u praćenju i kvantitativnoj proceni promena u zglobovima pacijenata sa artritismom sproveo je dr Mijin Yun radiolog sa univerziteta Pensilvanija u Filadelfiji. Rezultati su usmeno saopšteni 26.juna 2001.g. na godišnjem sastanku društva nuklearne medicine iz Toronta, Ontario, Kanada i oni (rezultati) nedvosmisleno govore da PET skeneri jasno prikazuju zone inflamacije. Istraživači sugerišu da korišćenje PET-a kod pacijenata sa artritismom može da ima direktan klinički upliv u lečenju artritčnih pacijenata s obzirom da artritne promene sada mogu biti kvantitativno praćene u toku vremena.

MAGNETNA REZONANCIJA (MR)

Suština fenomena Magnetne Rezonancije se sastoji u interakciji radiofrekventnog zračenja i jezgara elemenata koji poseduju magnetni moment kada se stave u stalno i jako magnetno polje. Pošto je ljudski organizam najvećim delom sastavljen iz atoma vodonika dobijena slika predstavlja u suštini sliku raspodele vode i/ili masti. Princip magnetne rezonancije je poznat više od 50 g. ali je u medicinsku upotrebu uvedena posle 1980.g.

Ova metoda poseduje brojne prednosti nad ostalim metodama vizualizacije, zapravo ona sadrži skoro sve prednosti ostalih metoda ali ne poseduje njihove nedostatke (8, 9, 10, 11).

Prednosti nad ostalim metodama: Nema jonizujućeg zračenja; Nema poznatih štetnih efekata; Mogućnost multiplanarnog (tomografskog) prikazivanja organa; Visoka moć rezolucije kontrasta mekih tkiva koja je oko 70 X veća od sposobnosti rezolucije KT (8 i 9).

Nedostaci: Visoka cena (sve su niže); Slaba propusna moć (vreme pregleda se sve više skraćuje);

Delovanje jakog magnetnog polja na zadesna ili jatrogena strana tela sa feromagnetnim osobinama; klaustrofobija (sedacija).

OSTEODENZITOMETRIJA je metoda merenja gustine koštanih minerala («Bone Mineral Density»-BMD). Najznačajnija metoda je dvoenergetska apsorpcijometrija X zracima «Dual Energy X-ray Absorptiometry» - DEXA (11). Ova metoda je razvijena iz Dual Photon Absorptiometry metode (1966.) koja je kao izvor zraka koristila radioaktivni gadolinijum. Princip rada je atenuacija X-zraka, kao i kod obične radiografije ili KT. Step en apsorpcije X-zraka koji prolaze kroz telo je u direktnoj funkciji gustine, pre svega koštanog tkiva. Na osnovu apsorpcije, telesne visine i mase se izračunava koštana masa.

Uloga svih imidžing metoda je da se što pre u toku bolesti otkrije nenormalnos bilo kog organa i otkrivanje komplikacija.

Specifična uloga pojedinih vizualizacionih metoda u sistemskom obliku JIA:

Uloga svih imidžing metoda je da se što pre u toku bolesti otkrije nenormalnost bilo kog organa i otkrivanje komplikacija (2). Sledeća uloga je diferencijalna dijagnoza. Pre svega da se odredi da li

promene koje postoje treba da prati reumatolog ili ne (infekcija, malignitet ili fraktura ili osteonekroza ako se radi o promenama na kostima). U sledećoj fazi uloga vizualizacionih metoda je da poveća senzitivnost dijagnoze na početku bolesti i u samom toku. Njihova dalja uloga je u praćenju hroničnih promena, proceni uspeha terapije i njenog trajanja, kao i u proceni komplikacija.

U prikazivanju hepatosplenomegalije najznačajniju ulogu ima ultrasonografija. Ona sa lakoćom određuje gabarite jetre i slezine. U tom pogledu je senzitivnija od kliničkog pregleda (detektuje umereno uvećanje ovih organa što je i karakteristika sistemskog oblika JIA). Sa lakoćom otkriva i uvećane limfne žlezde trbušne duplje i retroperitonealnog prostora. Ima značajnu ulogu i u diferencijalnoj dijagnozi. Ostale metode vizualizacije (KT i MR) imaju značaja u diferencijalnoj dijagnozi i proceni komplikacija. Radiografija nije od naročitog značaja za prikazivanje ovih promena. Korišćena je do uvođenja ultrazvuka.

U dijagnozi perikarditisa i pleuritisa suvereno mesto zauzima ultrazvuk, naročito u dijagnozi perikarditisa. On se uobičajeno sreće u oko 3-9% slučajeva a ehokardiografski se može otkriti u preko 50% bolesne dece, čak u preko 80% i najčešće je asimptomatski. U dijagnozi perikarditisa svoje mesto ima i obična radiografija, mada postoje poteškoće u procenbi veličine srčane senke zbog normalne disproporcije u dečjem uzrastu između veličine grudnog koša i organa smeštenih u njemu. Takođe se i pleuritis može dijagnostikovati radiografski, ali kasnije nego ultrazvukom.

Retke fibrozne promene u intersticijumu pluća se mogu ferifikovati radiografski, mada je suverena metoda vizualizacije ovih promena KT.

Za promene u urinarnom traktu i CNS-u vizualizacione metode obično nisu od značaja, osim pri pojavi meningizma i Epi napada radi diferencijalne dijagnoze kada je metoda izbora MR.

Vizualizacione metode imaju naročit značaj u prikazivanju zglobnih promena (2). Njihov je značaj pre svega diferencijalna dijagnoza artritisa prema drugim stanjima (fraktura, infektivni artritis, osteonekroza i malignitet).

U prikazivanju zglobnih promena svaka metoda ima svoje mesto, ali se osnovnom metodom vizualizacije smatra obična radiografija (2,3).

Radiografske promene se javljaju rano u toku dečjeg artritisa ali su nespecifične jer je radiografska manifestacija lokalnog odgovora na zapaljenje bilo koje vrste uvek jednaka.

One su posledica lokalnog odgovora mekih tkiva ili kosti na zapaljenski proces. Radiografske manifestacije ovog odgovora su najčešće otok mekih tkiva oko zgloba, jukstaartrikularna osteopenija (osteoporoza) i periostalna reakcija kosti. Ove promene se rano javljaju u toku artritisa dece kao naprimer jukstaartrikularna osteoporoza već nekoliko dana, a periostalna reakcija nakon 7-10 dana od početka zapaljenskog procesa. Osteolitične promene su obično kasna manifestacija bolesti (centralnolocirane – ciste; ivično locirane uzure).

Da bi se došlo do radiografskih podataka o skrivenim, neaktivnim artritisa moguće je načiniti radiografije statistički najčešće zahvaćenih zglobova u JIA i kičme. Ovo zbog nemogućnosti deteta da da valjane anamnestičke podatke. Drugi stav u dobijanju odgovarajućih radiografija je da se na osnovu kliničkih podataka o sumnjivim promenama načine odgovarajuće radiografije. Ovaj drugi način se čini primerenijim zbog štetnog i neotklonjivog jonizujućeg zračenja.

Radiografija predstavlja osnovnu dokumentacije artritisa, služi u proceni težine i progresije artritisa, a takođe se koristi u proceni terapijskih efekata lekova. Ove dve poslednje osobine radiografija su kvantitativne tj. na osnovu njih se određuje stepen progresije bolesti ili se ceni uticaj lekova na stepen progresije bolesti.

Veoma važna je uloga radiografija u proceni komplikacija artritisa (infekcija, fraktura).

Upotreba kompjuterizovane tomografije u dečjem artritisu je indikovana, pre svega, kod pacijenata kod kojih standardna radiografija ni ultrazvuk ne daju zadovoljavajući odgovor na sumnje kliničara (2, 4). Njena je upotreba ograničena u dečjem uzrastu nemogućnošću malih pacijenata da potpuno miruju za vreme pregleda Njena upotreba je rezervisana za kompleksne anatomske regije, kao što su, temporomandibularni zglob, rameni i kolenski zglob, kičmeni stub. Važan ograničavajući faktor primene KT dijagnostike u dečjem uzrastu je, kao i kod obične radiografije, jonizujuće zračenje.

Upotrebljava se i u dijagnozi sakroiliitisa, kada je radiografski nalaz negativan, a klinički pozitivan, mada se mora priznati da je u dijagnozi sakroiliitisa MR dijagnostika specifičnija.

Kompjuterizovanom tomografijom je moguće proceniti zglobne površine, suphondralnu kost i sa lakoćom prikazuje suphondralne ciste i erozije (3). Može se upotrebiti za procenu disekcije sinovijske ciste (kao ultrazvuk i MR), kao vodič za dijagnostičku ili terapijsku punkciju. Upotrebljava se kao i obična radiografija u proceni komplikacija artritisa.

Tehnološke inovacije u ultrazvuku su povećale interes za njegovu primenu kod artritisa odraslih i dece. Njegova najčešća primena je dugi niz godina bila u proceni stanja velikih zglobova. Naročito je značajna primena ultrazvuka u pregledu velikih zglobova, pre svega kuka i kolena. Naročito je pogodna primena ultrazvuka u evaluaciji promena u kuku koji je često nedostupan ili slabo dostupan kliničkom pregledu, a radiografske promene izostaju ili se kasno javljaju (2, 5). Ultrazvukom je moguće verifikovati svega nekoliko mililitara tečnosti u zglobu, ali je praktično nemoguće odrediti njeno poreklo. Moguće je odrediti debljinu hrskavice, erozije kosti, prisustvo osteofita (2, 4). U predelu kolenskog zgloba moguće je, pored pomenutih struktura, prikazati tetive i ligamente, meniskuse, poplitealne ciste i aneurizme. U predelu ramena dijagnostički ultrazvuk ima naročit značaj u otkrivanju ruptur rotatorne manžete, pored ostalih promena u ovom pojasu. Tehnološki napredak u povećanju frekvencija linearnih sondi nam omogućava da vizualizujemo i male zglobove šaka i stopala i promene u njima. Kao i kod radiografija nije preporučljiva široka eksploracija mnogo zona, već je preporučljivija ciljana eksploracija ultrazvukom zglobova sa simptomima uz komparaciju sa kontralateralnim asimptomatskim zglobovima. U današnje vreme raste interes za primenu kolor Dopler sonografije za ispitivanje korelacije protoka krvi i aktivnosti bolesti kao i za ispitivanje terapijskog odgovora. Stimulišući faktori za češću primenu ultrazvuka su izostanak jonizujućeg zračenja i relativno niska cena uređaja i brzina pregleda. Ograničavajući faktor su velika subjektivnost u interpretaciji nalaza.

Scintigrafsko otkrivanje zapaljenja zgloba prethodi kliničkim znacima i pozitivnom radiografskom nalazu (6).

Upotreba PET-a u reumatologiji je za sada u eksperimentalnoj fazi.

MR sem vizuelizacije zglobnih okrajaka kosti, može direktno da ispituje hrskavicu, sinoviju, sinovijalnu tečnost, ligamente, tetive i mišićne komponente zgloba istovremeno, kao i da prati promene na ovim tkivima u toku vremena i efekte terapije.

Ne samo da pokazuje zglobnu anatomiju, nego može i da kvantitativno odredi brojne parametre koji su od značaja za artritični proces (8, 9, 10, 12).

LITERATURA

1. Röntgen CW. Über eine neue Art von Strahlen. Sitzungs-Berichte des Physicalisch- Medicinischer Gesellschaft zu Würzburg 1895; 9: 132-141.
2. Harckle HT, Mandel AG, Cassel LJ. Imaging Techniques in Childhood Arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America 1997; 23(3):523-544.
3. Jablanović D. Konvencionalne metode vizualizacije u reumatologiji. Acta rheum Belgrad 2000; 30: 101 – 109.
4. Andre M, Resnick D. Computed Tomography. U: Resnick D. Bone and Joint Disorders. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2002: 36-44.
5. Adler SR, Mack AL, Scheible W, Sofka MC, Resnick D. Diagnostic ultrasonography. U: Resnick D. Bone and Joint Disorders. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2002: 167- 192.
6. Schneider R. Radionuclide Techniques. U: Resnick D. Bone and Joint Disorders. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2002: 319-424.
7. Wysong P. Positron Emission Tomography Helps Monitor Arthritis Patients. Doctors Guide June 27, 2001.
8. Peterfy ChG. MR Imaging. U: Imaging techniques. Modern methods. Balliere's Clinical Rheumatology. 1996; 10: 523.

9. Poleksić Lj, Zdravković Đ, Jablanović D et al. Magnetic resonance imaging of bone destruction in rheumatoid arthritis: comparison with radiography. *Skeletal radiol* 1993; 22: 557-559.
10. Resnick D. Juvenile Chronic Arthritis. U: Resnick D. Bone and Joint Disorders. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2002: 988 – 1022.
11. Jergas M, Genant H. Quantitative Bone Mineral Analysis. U: Resnick D. Bone and Joint Disorders. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2002: 1861- 1900.
12. Budimir M. Juvenilni idiopatski artritis. Ruma: Srpska knjiga, 2002: 61 – 79.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

**THE ROLE OF IMAGING METHODS IN DIAGNOSIS OF SYSTEMIC FORM OF
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

DRAGOSLAV JABLANOVIĆ

In this work we present summary of imaging methods which are in use for diagnosis of systemic form of juvenile idiopathic arthritis. Basic characteristics of each method and its role in diagnosis are given respectively. Individual advantages and disadvantages of each method are also presented.

Key words: Imaging methods, advantages and disadvantages.

MEDIKAMENTNA TERAPIJA SISTEMSKOG OBLIKA JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

ROKSANDA STOJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Ciljevi lečenja sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa (SJIA) su neposredni: smanjenje bola i poboljšanje opšteg stanja bolesnika, održavanje normalne funkcije inflamiranih zglobova, prevencija deformacija i smirenje inflamacije; i dugotrajni: ublažavanje neželjenih dejstava bolesti i terapije, omogućavanje normalnog rasta i razvoja i omogućavanje redovnog školovanja i profesionalnog usmeravanja. Kako je SJIA bolest koja se manifestuje na zglobovima, ali ima i sistemske, odnosno vanzglobne manifestacije, a moguće su i komplikacije u toku bolesti, više je ciljnih mesta na koja treba terapijski delovati. Prvenstveno su to mali i veliki zglobovi i vratna kičma, kao i vanzglobne manifestacije febrilnost, serozitisi i uveitis. Treba se usmeriti i na moguće komplikacije same bolesti odnosno na neželjena dejstva određenih terapijskih procedura (lokalizovana i/ili generalizovana osteopenija, zaostajanje rasta, kasniji pubertet, stomatološki poremećaji prvenstveno mikrognatija, kao i psihološki problemi).

U medikamentnm lečenju SJIA primenjuju se nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAIL), lekovi koji menjaju tok bolesti (LMB), glikokortikoidi (GK), biološki agensi, kao i drugi oblici lečenja (iv imunoglobulini, transpalntacija matičnih ćelija kostne srži)

Konvencionalna terapija je odgovarajuća za najveći broj dece oboele od sistemskog oblika JIA, ali deci sa teškim oblicima bolesti, kojoj su dati mnogi poznati i priznati lekovi, a nije došlo do smirenja aktivnosti moramo da pružimo šansu za bržim oporavkom omogućivši im u svetu prihvaćenu, savremenu terapiju biološkim lekovima. Blokada TNF- α , citokina koji je odgovoran za mnogobrojne inflamatorne procese primenjuje se u lečenju poliartrikulnog oblika JIA, dok su rezultati u SJIA manje povoljni. Rekombinantni IL-1 receptor antagonist uspešno se pokazao u smirenju sistemskih manifestacija bolesti u JIA Blokada IL-6 je poslednjih godina takođe u žiži interesovanja u terapijskom smislu. Ovu terapija treba sprovoditi samo u visoko specijalizovanim referentnim pedijatrijskim i reumatološkim ustanovama.

Klj u č n e r e č i: juvenilni idiopatski artritis, NSAIL, LMB, biološki lekovi

Juvenilni idiopatski artritis naziv je za grupu hroničnih zapaljenskih oboljenja zglobova koji se javljaju u dečjem dobu. Počinju najkasnije pre 16. rodjendana, traju najmanje 6 nedelja i zavisno od oblika bolesti imaju posebne kliničke karakteristike, tok i ishod (1). Sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (SJIA), je zadržao i raniji naziv Stillova bolest prema engleskom lekaru koji ga je opisao pre nešto više od jednog veka(2). Prema svojim karakteristikama, patogenetskim mehanizmima, toku i ishodu, ovo oboljenje se u mnogome razlikuje od ostalih oblika JIA, sa težištem na autoinflamaciji, a manje na autoimunosti. O detaljima etiopatogeneze SJIA izneto je ranije (3), tako da ovde treba samo posebno istaći veliki značaj proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6, TNF α) u toku zapaljenske reakcije ovog oboljenja, što se naročito podkrepljuje rezultatima kako ispitivanja nivoa ovih citokina u toku SJIA, tako i terapijskih ispitivanja, odnosno povoljnim uticajem blokatora ovih citokina na smirenje inflamacije (4-7).

Moderna terapija ovog oboljenja u naprednom svetu danas se ne može zamisliti bez primene bioloških lekova koji koče delovanje proinflamatornih citokina bilo direktnom inhibicijom ili blokiranjem njihovih receptora. O biološkim lekovima će više reči biti na kraju posle izlaganja o konvencionalnoj terapiji.

Posle pažljivog kliničkog pregleda, diferencijalno-dijagnostičkih postupaka i dodatnih ispitivanja neophodno je postaviti osnovne ciljeve lečenja.

Ciljevi lečenja SJIA

<i>Neposredni</i>	<i>Dugotrajni</i>
-Smanjenje tegoba : kontrola bola i poboljšanje opšteg stanja	-Ublažavanje neželjenih dejstava bolesti i terapije
-Održavanje funkcije inflamiranih zglobova	-Omogućavanje normalnog rasta i razvoja
-Prevenција deformacija	-Omogućavanje redovnog školovanja i profesionalno usmeravanje
-Kontrola inflamacije	

Da bi se pravilno primenjivala terapija, uz poznavanje prirode bolesti neophodno je da se deluje na više nivoa tokom lečenja SJIA. Kako je bolest po svojim osnovnim karakteristikama sistemska, pored artritisa ispoljavaju se i vanzglobne manifestacije, a zbog mnogobrojnih faktora koji pripadaju kako samoj bolesti, tako i terapiji i posebno zbog psiholoških činilaca, neophodno je terapijsko delovanje usmeriti na odgovarajuća ciljna mesta.

Ciljna mesta u lečenju SJIA

<i>Kliničke manifestacije</i>	<i>Neželjena dejstva bolesti i terapije</i>
Artritis	Lokalizovana osteopenija
-mali zglobovi	Generalizovana osteopenija
-veliki zglobovi	Zaostajanje rasta
-vratna kičma	Kasniji pubertet
Vanzglobne manifestacije	Stomatološki poremećaji
-febrilnost	(mikrognatija)
-serozitis	<i>Psihološki problemi</i>
-uveitis	

U lečenju sistemskog oblika JIA u početku bolesti je neophodna hospitalizacija obolelog deteta, sa mirovanjem u postelji, a u kasnijem toku bolesti po smirenju opštih simptoma, obavezan je period dnevnog odmora. Ishrana deteta treba da bude sa odgovarajućim kalorijskim unosom, izbalansiranim nutritivnim elementima, i obaveznom primenom vitamina D i kalcijuma zbog rane prevencije osteoporoze.

Fizikalna terapija se primenjuje od početka bolesti (kod dece sa artritismom pozicioniranje zglobova, vežbe tonizacije, i druge mere) čemu je posvećeno posebno predavanje (8). Ovde radi celovitosti teme treba napomenuti da hirurško lečenje ima svoje mesto, uglavnom u kasnijim fazama bolesti, ukoliko se razvijaju kontrakture i deformacije zglobova koje se ne mogu lečiti konzervativnim metodama.

Pre primene medikamentne terapije neophodno je izvršiti procenu aktivnosti bolesti vodeći računa o stepenu inflamacije, kliničkim manifestacijama kao i o dotadašnjem toku bolesti. O oceni aktivnosti bolesti bilo je govora na našim ranijim simpozijumima na koje upućujemo čitaoce (9).

Osnovni vid lečenja SJIA je primena medikamenata. U lečenju se koristi više grupa lekova.

Medikamentno lečenje SJIA

Nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAIL)

Lekovi koji menjaju tok bolesti (LMB)

Glikokortikoidi (GK)

Biološki agensi

Drugi oblici lečenja

-iv imunoglobulini

-transpalntacija matičnih ćelija kostne srži

Od prvog kontakta sa obolelim detetom zbog bolova ili povišene temperature, neophodno je davanje antipiretika, odnosno nesteroidnih antireumatika. Povišena temperatura je veliki problem kako za dete, tako i za roditelje, ali i za lekare. Intermitentna, svakodnevna, visoka temperatura, naješće praćena ospom, dovodi do pogoršanja opšteg stanja deteta. Pravilo je da se primenjuje jedan NSAIL u punoj dozi, nekoliko nedelja, a ukoliko nema znakova poboljšanja da se zameni drugim lekom iste grupe. Najčešće se daju derivati propionske kiseline, a kod starije dece i derivati sirćetne kiseline (Diklofenak i izuzetno Indometacin). Derivati oksikama daju se starijoj deci, dok postoje samo pojedinačni podaci o primeni o primeni COX2 inhibitora u lečenju dece sa različitim oboljenjima, uključujući i JIA (10). Ovi lekovi se daju u podeljenim dozama, zbog kratkotrajnog poluživota, odnosno vodi se računa kada dete dobija skok temperature, da bi se lek dao pre toga. Ukoliko dete dobro reaguje na ovu terapiju treba nastaviti lečenje tokom šest meseci uz postepeno smanjivanje doze do potpunog obustavljanja leka (11).

NSAIL i dnevne doze u lečenju SJIA	
Generičko ime leka	mg/kg/24h
Derivati propionske kiseline	
ibuprofen	30-40
flubiprofen	2,5-3
naproksen	15-20
Derivati sirćetne kiseline	
diklofenak	2 - 3
indometacin	1,5-2,5
Derivati oksikama	
piroksikam	0,2-0,3

Za sve NSAIL važi pravilo da se pre započinjanja terapije urade laboratorijske analize radi ispitivanja stanja jetre i bubrega, jer ovi lekovi mogu da dovedu do porasta transaminaza, odnosno izuzetno retko i do oštećenja bubrega. Kontrola treba da se obavlja na 2 meseca, a po potrebi i češće.

Izuzetno retko tokom primene NSAIL, ali pod uticajem drugih faktora (pre svega infekcija), može se razviti *sindrom aktivacije makrofaga* sa simptomima aktivacije makrofaga, oštećenjem jetre, poremećajima koagulacije i neurološkim manifestacijama (12). Zato je neophodno brižljivo kontrolisanje pre svega funkcije jetre obolele dece.

Svakako treba voditi računa i o mogućim neželjenim dejstvima NSAIL na želudačnu sluznicu tako da je neophodno lek davati uz obrok, ako se jave bolovi u želucu, muka i gadjenje privremeno davati supozitorije, ili zameniti antireumatik. Iako su rezultati o istovremenoj primeni blokatora H₂ receptora kontroverzni njihova primena je opravdana kada je neophodno zbog aktivnosti bolesti davati duže vreme NSAIL. Nagli pad hemoglobina koji se ne može objasniti aktivnošću osnovne bolesti u kojoj se nekada može javiti teška anemija, treba da pobudi sumnju na okultno krvarenje iz želuca pod uticajem ovih

lekova. Tada lek treba obustaviti, odnosno zameniti ga drugim uz dodavanje blokatora protonske pumpe (13). Ukoliko se obolelom detetu uskrati primena ovih lekova ponovo će se ispoljiti manifestacije bolesti sa visokom temperaturom.

Opisano je i nepovoljno delovanje NSAIL na centralni nervni sistem najčešće sa glavoboljom, poremećajima sna, umorom i sindromom hiperaktivnosti (14).

Kod dece koja i pored primene NSAIL dovoljno dugo i u odgovarajućoj dozi, imaju i dalje visoku temperaturu i ne dolazi do smirenja inflamacije lekar je često u dilemi da li da kratkotrajno primeni glikokortikoide i da se brzo odlučuje za primenu lekova koji menjaju tok bolesti (LMB, lekovi druge linije, sporo delujući lekovi) ili da samo primeni LMB. Medjutim dugogodišnjim praćenjem ovih bolesnika, kod dece sa višenedeljno, pa i višemesečnom febrilnošću odlučivali smo se na primenu glikokortikoida koji najčešće u dozi 0,5mg/kg brzo dovode do pada temperature, smirenja inflamacije i poboljšanja pokretljivosti zbog smanjenja sinovitisa. Deci koja nemaju ispoljene vanzglobne manifestacije (serozitis, limfadenopatija, teži stepen anemije) osim temperature, uz započinjanje leka iz grupe LMB, najčešće MTX, može da se relativno brzo smanji doza GK, odmoso da se njihova primena prekine. Kod dece koja imaju težu kliničku sliku sa navedenim vanzglobnim manifestacijama dozu GK često nije moguće smanjivati ni tokom više meseci. Kada se doza smanjuje obično je to smanjenje u početku 10%, sa periodima od 2-3 nedelje, a kasnije i manje uz duže intervale. Samo tako će se sprečiti ponovno vraćanje simptoma i ponovno pogoršanje bolesti.

U izuzetno teškim oblicima bolesti, može se primeniti i pulsna terapija metilprednizolonom 10-30mg/kg u jednoj dozi tri uzastopna dana, sa ponavljanjem na mesec dana. Adebajo i saradnici su kod 18 dece sa SJIA koja nisu reagovala na konvencionalnu terapiju, primenili ovaj vid lečenja i posle mesec dana kod 10 je došlo do poboljšanja, bez sistemskih manifestacija, kod 8 je smanjen broj inflamiranih zglobova, a troje dece je ušlo u kompletnu remisiju (15). Primena ovakvog lečenja zahteva stalni monitoring kardiovaskularnog sistema, balansa tečnosti, stanja elektrolita i može se primenjivati samo u ustanovama tercijarnog tipa.

Lokalna primena glikokortikoida u sistemskom obliku bolesti primenjuje se u situacijama kada ima značajne inflamacije na malom broju zglobova i obično kada treba uraditi evakuacionu punkciju (najčešće koleno, ručje, skočni zglob) zbog velikog sinovijskog izliva. Lokalna se glikokortikoidi češće primenjuju u drugim oblicima JIA, a o detaljima videti u odgovarajućoj literaturi (11).

Uveitis je jedna od manifestacija SJIA koja može da bude veoma ozbiljna i da dovede do teškog oštećenja vida, čak i do slepila. U lečenju uveitisa koriste se glikokortikoidi za lokalnu primenu, a nekada je neophodna i sistemska primena. Za detalje o lečenju upućujemo na odgovarajuću literaturu (16).

Više decenija u lečenju JIA primenjuju se lekovi koji menjaju tok bolest (soli zlata, D-penicilamin, Hlorokvin, sulfasalazin, metotreksat). Zbog mnogobrojnih neželjenih efekata D-penicilamin se vrlo retko koristi u lečenju JIA, soli zlata u sistemskom obliku takodje ispoljavaju više neželjenih efekata tako da se uglavnom ne primenjuju, Hlorokvin se ne primenjuje kod manje dece zbog mogućih promena na očima koje deca ne mogu da uoče, kao i zbog nedovoljne efikasnosti da smiri inflamaciju. Njegova primena je opravdana kod veće dece u drugim oblicima JIA, kao i u recidivima JIA u kombinaciji sa drugim lekovima, prvenstveno sa MTX.

Metotreksat je lek koji se oko dve decenije vrlo intenzivno, sa dobrim uspehom primenjuje u lečenju JIA, a posebno SJIA. Brojne studije su pokazale povoljan efekat ovog leka u poliartikulnom i sistemskom obliku JIA (17,18). Kad god je moguće (ako nema kontraindikacija, ili nema teških kliničkih manifestacija) ovaj lek se može primeniti u ranoj fazi bolesti, bez upotrebe glikokortikoida ili vrlo brzo po njihovom uvodjenju. Efekti se mogu očekivati već posle nekoliko nedelja, sa smanjenjem inflamacije zglobova, boljom pokretljivošću deteta i poboljšanjem opšteg stanja. Višegodišnjim praćenjem obolele dece stečena su iskustva koja opravdavaju primenu ovog leka kod velikog broja obolelih, posebno u periodu smirene aktivnosti i za održavanje remisije. Pitanje toka bolesti posle prekida lečenja, odnosno ispitivanje dužine postognute remisije predmet je više studija (19), a jedna multicentrične studije upravo se sprovodi u više evropskih zemalja.

U našoj zemlji, kao i u većini drugih zemalja, na žalost još uvek nema mogućnosti za širu primenu bioloških lekova tako da se kod dece koja ne reaguju na MTX, posebno u odnosu na zglobne manifestacije primenjuju i drugi citostatski lekovi: azatioprim, ciklofosfamid, ciklosporin a u slučaju nastanka sekundarne amiloidoze i hlorambucil ili kolhicin. Svi ovi lekovi se započinju u ustanovama tercijarnog nivoa, a nastavak terapije je pod kontrolom dobro obučanih pedijatar odnosno reumatologa na sekundarnom nivou lečenja. Tokom primene ovih lekova neophodno je voditi računa o neželjenim dejstvima pre svega na kostnu srž, jetri i bubreg i treba sprovoditi odgovarajuću laboratorijsku kontrolu tokom prvih mesec dana nedeljno, u sledeća dva meseca na 15 dana, a kasnije mesečno. Ocenu efikasnosti lekova i stepenu smirenja aktivnosti treba da sprovodi pedijatar-reumatolog koji je indikovao i započeo lečenje. To znači da su neophodne redovne kontrole obolele dece u tercijarnim ustanovama.

Intravenska primena imunoglobulina dala je kontroverzne rezultate, sa nedovoljnim efektom u kontrolisanim studijama u poredjenju sa placebo (20), ili sa kratkotrajnim povoljnim efektom na sistemske manifestacije ali bez značajnijeg uticaja na zglobove (21), dok se u nekim studijama primena ig pokazala vrlo efikasnom kod više od polovine ispitanika, ali sa dugotrajnom primenom i višestrukim ponavljanjem doza imunoglobulina (22).

Autologna transplantacija matičnih ćelija kostne srži (autologous stem cell transplantation-ASCT) se primenjuje kada drugi terapijski metodi ne deluju, uz strogu primenu kriterijuma za uključivanje u protokol, kao i sa strogim kriterijumima isključenja (23). Iskustva sa 45 dece sa JIA pokazuju da je ovaj vid terapije kod polovine njih doveo do «dramatične» ili do kompletne remisije. Iskustva sa ASCT se još uvek stižu i svi podaci se registruju u EBMT grupi koja povremeno publikuje rezultate praćenja terapije kod obolele dece (24).

Zbog ekspanzije bioloških lekova i njihove verovatne vrlo skore primene i u našoj zemlji, što podrazumeva registraciju lekova za primenu kod dece sa JIA, kao i odobrenje odgovarajućeg fonda koji treba da snosi troškove lečenja iznećemo neke činjenice koje uveliko opravdavaju primenu ovih lekova.

Blokada TNF- α , citokina koji je odgovoran za mnogobrojne inflamatorne procese u organizmu primenjuje se već više godina u lečenju reumatoidnog artritisa, a poslednjih godina, sa zapaženim povoljnim rezultatima i u lečenju JIA (25). Posebno je efikasan kod dece sa poliartikulnim oblikom bolesti (26), dok su rezultati u SJIA manje povoljni. Kimura i sar su kod 46% dece sa SJIA utvrdili odličan ili dobar efekat i kod većine njih je bilo moguće redukovati dozu GK (27). Medjutim u poredjenju sa drugim formama JIA grupa sa SJIA slabije reaguje i sugestija ovih autora je da se vodeći računa o drugim citokinima koji imaju ulogu u infalaciji blokada TNF nije optimalan terapijski pristup za SJIA.

Rekombinantni IL-1receptor antagonista anakinra pokazao se uspešno u smirenju sistemskih manifestacija bolesti u JIA (28). Značajna uloga IL-6 u imunom odgovoru u hronični autoimunim bolestima ispitivana je u više studija, a posebno se pokazala pozitivna korelacija sa aktivnošću bolesti (29). Grupa japanskih autora razvila je humanizovano antitelo na receptor IL-6 pod nazivom tocilizumab (ranije nazivano MRA) koje se pokazalo efikasno i za solubilni i na membranski IL-6 receptor (30). U SJIA deluje na smanjenje aktivnosti bolesti i na smanjenje doze glikokortikoida ali su neophodna dalja istraživanja u primeni ovog leka.

Ponovimo na kraju da je konvencionalna terapija odgovarajuća za najveći broj dece oboele od sistemskog oblika JIA, ali da za decu sa teškim oblicima bolesti, kojoj su dati mnogi poznati i priznati lekovi, a nije došlo do smirenja aktivnosti moramo da pružimo šansu za bržim oporavkom omogućivši im u svetu prihvaćenu, savremenu terapiju biološkim lekovima. Ovu terapija treba sprovoditi samo u visoko specijalizovanim referentnim pedijatrijskim i reumatološkim ustanovama.

LITERATURA

1. Petty RE, Southwood TR, Baum J: Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 1991-4.
2. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Medico-Chirurgical Trans* 1897; 80:47, reprint in *Am J Dis Child* 1978; 132: 195-200.

3. Vojnović J Etio-patogenetske dileme sistemske forme Juvenilnog idiopatskog artritisa. Acta rheum Belgrad, 2005; 35 (1-2),**str. (u stampi)**
4. Prier A-M, Roux-Lombard P, Dayer JM. Dynamics of fever and cytokine network in systemic juvenile arthritis. Rev Rheum Engl Ed 1996; 63: 163-170.
5. Elliott MJ, Woo P, Charles P et al. Suppression of fever and acute phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor (cA2). Br j Rheumatol , 1997; 36:589-593.
6. Stojanović R., Dimitrijević M., Sušić G., Gacić G., Milenković P.: Cytokine levels in sera of children with Juvenile Chronic Arthritis: relationship to the onset and activity of disease, X EULAR 97, 10th Symposium, Vienna, 1997, Rheumatology in Europe, 1997, 26, suppl. 2, 114
7. Dinarello CA, Blocking IL-1 systemic inflammation J Cell Biology 2005;201: 1355-1359.
8. Terek M. Fizikalna terapija sistemskog oblika Juvenilnog idiopatskog artritisa Acta rheum Belgrad, 2005; 35(1-2),**str. (u stampi)**
9. Stojanović R: Procena artritisa kod dece na osnovu različitih indeksa i skala merenja. XXVI republičko savetovanje o reumatskoj groznici i dečjem reumatizmu, Beograd 2002, Acta rheum Belgrad 2002; 32, 1 suppl. 57-62.
10. Turner S, Ford V: Role of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in children. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2004; 89: 46-49.
11. Budimir M. Juvenilni idiopatski artritis. Srpska knjiga, Ruma, 2002.
12. Silva CAA, Silva CHM, Robazzi TC et al. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr, 2004; 80: 517-522.
13. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-1899.
14. Duffy CM, Gibbon M, Yang H et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced central nervous system toxicity in a practice-based cohort of children with juvenile arthritis. J Rheumatol 2000; 27 (suppl 58):73.
15. Adebajo AO, Hall MA: The use of intravenous pulsed Methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37: 1240-1242.
16. Petty RE, Cassidy JT; The Juvenile Idiopathic Arthritides, in: Cassidy, Petty Textbook of pediatric rheumatology, 4th Ed, Saunders 2001.
17. Giannini FH, Brewer EJ, Kuzmina N et al: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.- U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and Cooperative Childrens Study Group. N Engl J Med 1992; 326: 1043-1049.
18. Giannini EH, Cawkwell GD: Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present and future . Pediatr Clinh North Am 1995; 42: 1099-1125.
19. Ruperto N, Ravellini A, Falcini F et al. Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. Italian Rheumatology Study Group. Ann Rheum Dis 1998; 57: 38-41.
20. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ et al: Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Rheumatol 1994; 21: 2353-2358.
21. Silverman ED, Laxer RM, Greenvald M et al: intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1015-1022.
22. Prier A-M, Adleff A, Debre M et al: High dose immunoglobulin therapy in severe juvenile rheumatoid arthritis: long-term follow-up in 16 patients. Clin Exp Rheumatol 1990; 8: 603-608.
23. Wedderburn LR, Abinun M, Palmer P, Foster HE: Autologous haematopoietic stem cell transplantation in juvenile idiopathic arthritis. Arch Dis Childhood; 2003; 88: 201-205.
24. de Kleer IM, Brinkman DMC, Ferster A, Abinun M, Quartier P, van der Net J, R ten Cate, Wendderburn LR, Horneff G, Oppermann J, Zintl F, Foster HE, Prier AM, Fasth A, van Rossum

25. Eberhard AB, Ilowite NT: Response on systemic onset juvenile rheumatoid arthritis to Etanercept. *J Rheumatol* 2005; 32: 763-765.
26. Horneff G, Schmeling H, Biedermann et al: The German Etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644
27. Kimura Y, Pinho P, Walco G et al: Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 935-942.
28. Vebsky JW, White AJ: Effective use the recombinant interleukine 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2071-2075.
29. Yokota S Interleukine 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 581-586.
30. Mihara m, Nishimoto N, Ohsugi Y: The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukine-6 receptor antibody. *Expert Opin Biol Therapy* 2005; 5: 683-690.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SYSTEMIC ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

ROKSANDA STOJANOVIĆ

The direct treatment goals of systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA) are: to lower pain and improve general condition of patient, maintain normal function of inflamed joints, diminish inflammation and avoid deformations. The long term goals include prevention of side effects due to therapy and nature of disease, to enable normal growth and development, regular education and professional orientation. Since the SJIA is the disease primarily affecting joints but also with systemic extraarticular manifestations and possible complications in the course of disease, there are a number of therapeutic targets. Primary peripheral joints are involved, cervical spine as well as extraarticular manifestations like fever, serositis and uveitis. The possible complications of the disease and side effects of therapeutic procedures (osteopenia, retardation of growth, pubertas tarda, dental disorders like micrognathia and psychological problems) must be considered. Treatment of SoJIA include nonsteroid antiinflammatory drugs (NSAID), disease modifying drugs (DMARD), glucocorticoids (GC), biological agents, and other therapeutic possibilities (iv immunoglobulin, stem cell transplantation). Conventional therapeutic procedures are efficient in most of the children with SoJIA but in patients with severe form of the disease already treated with recognized drugs without satisfactory results we must consider and enable use of biological agents. Blockade of TNF- α , which is known to be responsible for a number of inflammatory responses, was introduced in the treatment of polyarticular form of JIA but the results in the treatment of SJIA were less efficient. Recombinant IL-1 receptor antagonist was useful in the treatment of systemic manifestations of JIA. However, biological therapy should be performed only in institutions referred for pediatric and rheumatic diseases

Key words: Juvenile idiopathic arthritis, systemic onset, NSAID, DMARD, biological therapy

REHABILITACIJA DECE SA SISTEMSKIM OBLIKOM JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

MARIJA TEREK

KRATAK SADRŽAJ: Cilj rehabilitacije dece sa sistemskim oblikom juvenilnog idiopatskog artritisa je maksimalno osamostaljivanje deteta u obavljanju dnevnih aktivnosti, školskih obaveza i u vanškolskim aktivnostima. Program rehabilitacije je individualan i rukovodi se opštim stanjem deteta, brojem zglobova zahvaćenih zapaljenjem, dužinom trajanja i intenzitetom zapaljenja, vanzglobnim manifestacijama bolesti i životnim dobom deteta. Korekcija programa se vrši u zavisnosti od intenziteta bola, obima pokretljivosti u zglobu, mišićne snage okolne muskulature i stepena samostalnosti u svakodnevnim aktivnostima. Program rehabilitacije obuhvata opšte mere i fizikalnu terapiju. U okviru opštih mera vrši se: upoznavanje roditelja i deteta sa svim aspektima bolesti, planom lečenja i očekivanim rezultatima; načinom i dužinom odmora deteta i mirovanjem zglobova. Postavljanje zglobova u optimalan funkcionalni položaj pri mirovanju postižemo korišćenjem longeta. Fizikalna terapija se primenjuje da bi se smanjili bol, otok i inflamacija zglobova, očuvao i/ili povećao obim pokretljivosti u zglobovima, sprečile i/ili savladale kontrakture, povećala mišićna snaga, sprečio nastanak osteoporoze i očuvao i/ili poboljšao kapacitet kardiopulmonalnog sistema. Za smanjenje bola i ukočenosti najčešće se koriste elektro, foto, hidro i termo terapija. U funkcionalnom osposobljavanju ključno mesto zauzimaju kinezioterapija i terapija radom. Funkcionalni deficit tokom rehabilitacije koriguje se korišćenjem ortozakoje se primenjuju privremeno ili trajno. Uspeh rehabilitacije meri se postignutim kvalitetom života deteta sa sistemskim oblikom JIA, a time i cele njegove porodice.

Ključne reči: rehabilitacija, sistemski oblik JIA

U lečenju dece sa sistemskim oblikom JIA potreban je multidisciplinarni timski pristup, pošto je bolest sa opštim i visceralnim manifestacijama i artritisa hroničnog toka. Osnova tima su pedijatar-reumatolog, odnosno internista-reumatolog, medicinska sestra, fizijatar, fizio i radni terapeut i roditelji deteta, a po potrebi se uključuju lekari drugih specijalnosti, ortotičar i protetičar, dijetolog i psiholog. Za prognozu bolesti veoma je značajno rano uvođenje medikamentozne terapije i rehabilitacije. Zadatak medikamentozne terapije je da kontroliše zapaljenje zglobova, a rehabilitacije da kontroliše njihovu funkciju (Sao Paulo 1,6 i rad R stojanović iz istog broj). Ukoliko se sa rehabilitacijom ne počne na vreme doći će do ireverzibilnih promena na zglobovima i okolozglobnim mekim tkivima što dovodi do deformacija zglobova, smanjenja obima pokreta i formiranja kontraktura, hipotrofije pripadajuće muskulature, tako da će funkcija zglobova biti ozbiljno narušena, a time i kvalitet života deteta (1,2,3,4).

Program rehabilitacije dece sa sistemskim oblikom juvenilnog idiopatskog artritisa se pravi prema uzrastu deteta, njegovom opštem stanju, vanzglobnim manifestacijama bolesti, broju i lokalizaciji artritisa zahvaćenih zglobova i dužini trajanja i intenzitetu zapaljenja. Tokom bolesti ovaj program se koriguje u zavisnosti od intenziteta bola, obima pokretljivosti u zglobovima, mišićne snage okolne muskulature i sposobnosti izvođenja svakodnevnih aktivnosti. Cilj rehabilitacije je što ranije i potpunije uspostavljanje optimalne funkcije lokomotornog aparata deteta i njegove samostalnosti u samozbrinjavanju, školi i vanškolskim aktivnostima (3,5,6).

Sastavni deo rehabilitacionog programa su opšte mere i fizikalna terapija.

Rehabilitacija			
Opšte mere		Fizikalna terapija	
Edukacija roditelja dece učitelja, profesora	Mirovanje opšte lokalno	elektro foto radom termo	kinezi terapija hidro

Opšte mere obuhvataju edukaciju i odgovarajući režim mirovanja (opšte, lokalno).

Roditelji, a zavisno od životne dobi i dete, se upoznaju sa svim aspektima bolesti, planom i programom rehabilitacije i očekivanim rezultatima, da bi bili spremni za zadatke koje imaju tokom rehabilitacije.

Odmor je važan deo lečenja samo ukoliko je dobro doziran jer pomaže smirenje zapaljenja. Celodnevni odmor u postelji je obavezan samo za visokofebrilno dete, a u ostalim slučajevima je pored noćnog odmora potreban dnevni odmor od 2-3 sata. Ukoliko je mirovanje previše dugo veoma brzo će doći do atrofije miškulature, pada opšte kodnacione sposobnosti deteta i nastaka osteoporoze. Bol u zglobovima i pritisak povećane količine sinovijske tečnosti na kapsulu uslovljavaju postavljanje zgloba u najkomfortniji položaj, odnosno fleksiju zgloba. Kod dece brže nego u odrasloj dobi dolazi do skraćivanja tetiva, smanjenja mišićne snage i formiranja fleksionih kontraktura koje dovode do ograničenja u funkciji zgloba što rezultira smanjenom mogućnošću hoda i ograničenjem samozbrinjavanja. Tokom odmora zglobovi i kičmeni stub treba da budu u pravilnom položaju pa se vrši pozicioniranje. Dete treba da leži na leđima sa niskim uzglavljem, sa rukama i nogama u abdukciji od oko 30 stepeni, ispruženim kolenima i nogama u spoljnoj rotaciji. Položaj pojedinih zglobova je kao pri lokalnom mirovanju.

Lokalno mirovanje je postavljanje zgloba zahvaćenog zapaljenjem u funkcionalni položaj. U tome nam pomažu longete. Longete po svojoj primeni mogu biti preventivne, korektive i radne.

Longete		
Preventivne	Korektivne	Radne
Cilj - održavanje funkcionalnog položaja zgloba	Cilj - savladavanje kontraktura u zglobu	Cilj - zaštita zglobova

U akutnoj fazi artritisa da bi zglob postavili u funkcionalni položaj primenjujemo preventivne longete. Stavljaju se pred spavanje i poželjno je da se drže čitavu noć, a tokom dana dva puta po 20-30 minuta. Najčešće se koriste longete za ručja i šake, kolena i skočne zglobove. Preventivne longete za ručja i šake se izrađuju tako da su ručja u dorzifleksiji 10-20 stepeni, metakarpofalangealni zglobovi i proksimalni interfalangealni zglobovi u blagoj fleksiji od 10 do 15 stepeni, dok je palac u srednjem položaju. Longete za koleno i skočni zglob se izrađuju tako da su kolena u ekstenziji, a stopalo pod uglom od 90 stepeni u odnosu na podkolenicu. Ukoliko je tokom bolesti došlo do formiranja kontraktura u rešavanju njihovog savladavanja koristimo korektivne longete, odnosno seriju logeta koje će postepeno dovesti do smanjenja kontraktura. U toku bolesti primena radnih longeta održava funkcijski položaj zgloba, štiti ga od prekomernog dinamičkog opterećenja, pošto su zglobovi nestabilni (ligamenti slabi, mišićna snaga pokretača zgloba još uvek umanjena) i omogućava obavljanje određenih aktivnosti kao što su hod, samozbrinjavanje, školske obaveze (2,5,6).

Kod dece koja boluju od sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa može doći do usporenog rasta. Artritis pojedinih zglobova mogu dovesti do lokalnog ubrzanja ili usporenja rasta, te se kao posledica toga javlja nejednaka dužina ekstremiteta, češće nogu. Zato treba voditi računa da se inegalitet

na vreme uoči i koriguje odgovarajućom povisilicom u ili na cipeli. Obuća treba da bude dovoljno prostrana da ne vrši pritisak na stopalo i da ima jastučice za poprečni i uzdužni svod stopala i dovoljnu dubinu da pridržava skočni zglob. Peta cipele mora da bude od materijala koji će pri hodu smanjiti prenošenje vibracija od udara pete o podlogu, a unutar cipele tako urađena da ne dođe do klizanja stopala unapred.

Pomene na mekim tkivima uslovljene zapaljenjem mogu dovesti do promene položaja zglobnih okrajaka odnosno do varusa ili valgusa, a za njihovo otklanjanje koriste se odgovarajuće ortoze.

Da bi se olakšao hod i smanjilo opterećenje zglobova donjih ekstremiteta deca u određenom periodu bolesti koriste štap, štake ili hodalice. Vrlo je važno detetu objasniti da je njihova upotreba privremena a zadatak da ubrzaju proces oporavka da bi dete prihvatilo njihovo korišćenje.

Zadatak fizikalne terapije je da doprinese smanjenju bola, otoka i inflamacije zgloba, očuvanju obima pokreta u zglobu i spreči kontrakture, mišićnu slabost, osteoporozu i očuva kapacitete kardiopulmonalnog sistema. Kod već postojećih funkcionalnih poremećaja i deformiteta, fizikalnom terapijom treba da se poveća obim pokreta u zglobu, ojača muskulatura, savladaju kontrkture i poboljšaju kapaciteti kardiopulmonalnog sistema (6,7,8,9).

Izbor fizičkih agenasa zavisi od stepena aktivnosti bolesti i specifičnosti dečijeg organizma. Od fizikalnih procedura kod dece se najčešće koriste elektro, foto, hidro, termo, kinezi i terapija radom.

Galvanizacija, elektroforeza pojedinih medikamenata (glikokortikoida, nesteroidnih antireumatika, analgetika, KJ, itd), dijadinamične struje, interferentne struje, TENS (transkutana električna stimulacija) dovode do smanjenja bola i ukočenosti u zglobovima deteta i time ga pripremaju za program vežbi.

Eksponecijalne struje se koriste za elektrostimulaciju muskulature, na prvom mestu stabilizatora artritism zahvaćenih zglobova. Značaj elektrostimulacije je u sprečavanju mišićnih atrofija u akutnoj fazi bolesti, pošto se kontrakcija mišića dobija bez pokreta u zglobovima.

Od fototerapijskih procedura danas se zbog komfornosti primene (nema propratnih senzacija, kratko vreme aplikacije, nije potrebna saradnja deteta) predlaže terapija laserom uz napomenu da je neophodan oprez pri doziranju i da aplikaciju treba da obavlja isključivo fizijatar.

Termoterapija na našem području uglavnom podrazumeva primenu toplotnih procedura. Krioterapija se retko koristi, samo kod starije dece sa sistemskim oblikom JIA. U hroničnoj fazi bolesti često se koriste parafinsko pakovanje, tople komprese, infracrveni zraci pre vežbi za savlađivanje kontraktura.

Hidroterapija delom pripada i termoterapiji, pošto se koristi topla voda za lokalne i opštih kupke, kao i u bazenu. Vežbe u vodi zauzimaju značajno mesto u terapiji jer se pokreti u vodi olakšano izvode, toplota smanjuje bol i ukočenost u zglobovima, poboljšava cirkulaciju u celini tako da ima pozitivan uticaj i na kardiovaskularni sistem i perifernu cirkulaciju .

Kod dece se ne primenjuju visokofrekventne struje zbog relativno male telesne mase deteta i mogućeg negativnog uticaja na žlezde sa unutrašnjim lučenjem, magneto terapija zbog negativnog uticaja na žlezde sa unutrašnjim lučenjem i terapijski ultrazvuk zbog razornog dejstva na epifize u razvoju.

Kinezi terapija je ključna u fizikalnoj terapiji i rehabilitaciji. Može se primeniti u svim fazama bolesti. U bolnoj fazi rade se *izometrijske vežbe* , jer se kontrakcija mišića dobija bez pokreta u zglobovima, da bi se spečila atrofija musculature. *Aktivne vežbe* se izvode do bola u zglobu čime se održava obim pokreta u zglobovima i mišićna snaga pripadajuće muskulature kao i dužina i elasticitet tetiva. *Aktivno potpomognute vežbe* se rade sa istim ciljem pri čemu terapeut potpomaže pokret do bola i zadržava ga kratko vreme na maksimumu. Izvođenje *pasivnih vežbi* se, uglavnom ne preporučuju, jer zbog oštećene strukture zgloba i mekih tkiva, mogu dovesti do luksacija zglobova, preloma kostiju i raptura tetiva.

Vežbe dete počinje izvođenjem pokreta u svakom zglobu do bola, bez ponavljanja, jednom dnevno. Važno je da se svaka vežba tačno uradi. Tokom vremena povećava se broj ponavljanja i učestalost izvođenja, ali uvek samo do pojave zamora.

U okviru kinezi terapije vrše se korektivne vežbe posture i jačaju mišići trupa da ne bi nastale skolioza ili kifoza kičmenog stuba. Kod artritisa donjih ekstremiteta veoma je važno stalno pratiti šemu hoda i ako je narušena uporno raditi na korekciji.

Program vežbi moraju savladati i roditelji, bez obzira na starost deteta, da bi se njihova primena u potpunosti i pravilno nastavila u kućnim uslovima. Kontrole fizijatra se u prvih 6 meseci obavljaju na 4 do 6 nedelja, a potom na 2 do 3 meseca kada se zavisno od stanja lokomotornog aparata vrše korekcije programa vežbi. Ako je u pitanju školsko dete na časovima fizičkog vaspitanja umesto predviđenih aktivnosti treba da radi svoj program vežbi, što podrazumeva blisku saradnju sa učiteljima i profesorima fizičkog vaspitanja.

Terapija radom je vrlo prihvaćena i omiljena kod dece tokom rehabilitacije jer se kroz druženje dece u igri i različitim tehnikama (rad sa glinom, plastelinom, crtanje, bojenje, nizanje perili i durgo) postiže poboljšanje koordinacije i obima pokreta i razvijaju se motorne veštine. Detetu se pomaže da savlada aktivnosti svakodnevnog života kao što je korišćenje adaptiranog pribora za jelo, ali i postavljanje i skidanje longeta i drugih pomagala. Kod školske dece se u dogovoru sa roditeljima radi i na profesionalnom usmeravanju deteta (2,3,5,9,10).

U hroničnoj fazi bolesti se primenjuje balneoterapija i talasoterapija u specijalizovanim rehabilitacionim centrima.

Deca obolela od JIA u remisiji se mogu baviti sportom *isključivo rekreativno*. Od sportova se preporučuju plivanje, vožnja bicikla po ravnom terenu, badmington i slično, a ne treba da se bave kontaktnim sportovima i borilačkim veštinama.

Uspeh rehabilitacije dece sa sistemskim oblikom juvenilnog idiopatskog artritisa je dobar ukoliko je kod deteta postignuta maksimalna funkcija lokomotornog aparata koja je moguća sa postojećim sekvelama bolesti. Merilo je poboljšanje kvaliteta života obolelog deteta i njegove porodice.

LITERATURA:

1. Migliorini R.S. and al. Physiotherapeutic Treatment of Patients with Juvenile Rheumatic Arthritis. ISPRM. Proceedings of the 3rd World Congress, Sao Paulo, Brazil, 2005, www.medimond.com
2. Holtzman T. Rehabilitation in juvenile idiopathic arthritis. Pediatric rheumatology. Hochberg M. and al. Rheumatology. Third edition. Mosby. 2003: 1027- 1036
3. Cakmak A, Bolukbas N. Juvenile Rheumatoid Arthritis:Physical Therapy and Rehabilitation Southern Medical Jurnal, 98(2): 212-216, February 2005.
4. Stojanović R. Medikamentno lečenje sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa. Acta rheum.Belgrad 2005; 30: str
5. Branković S. Juvenilni hronični arthritus. Ibid. 685
6. Budimir M. Juvenilni idiopatski arthritus. Beograd:Srpska knjiga Ruma, 2002: 153-197.
7. Branković S. Fizikalna terapija i rehabilitacija reumatskih bolesnika. U: Pilipović N. Reumatologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. 2000: 675-681
8. Cassidy JT, Petty RE. Textbok of Pediatric Rheumatology. 4 ed.Philadelphia. WB Saunders; 2001
9. Wright V, Smith E. Physical Therapy Management of the Child and Adolescent with Juvenile Rheumatoid Arthritis.Walker J, Helewa. Physical therapy in arthritis.Philadelphia.WB. Saunders company, 1996: 211-244
- 10.10.Nikolić G. Aktuelnosti u dečijoj fizijatriji. X fizijatrijski dani Jugoslavije.Zbornik rezimea. Banja Koviljača: Mladost COLOR Print, 2000: 16-19.

SUMMARY

Institute of Rheumatology-Belgrade

THE REHABILITATION OF THE CHILDREN WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

MARIJA TEREK

The aim of rehabilitation of the children with systemic juvenile idiopathic arthritis is to maximise child's ability to go to school and do other daily activities independently. The rehabilitation programme is individual and depends on child's physical status, number of affected joints, duration and intensity of arthritis, presence of extra joint symptoms and child's age. The reassessment of programme correlates with pain intensity, joints mobility, muscle strength and child's ability to perform activities independently. The rehabilitation programme includes general measures and physical therapy. The general measures include: providing adequate information to the parents and children on all aspects of the disease, treatment plan and outcome; period of rest. The splints are used to put joints in adequate position. The aim of physical therapy is: to relieve the pain, to reduce swelling and inflammation of the joints, to maintain or increase joints mobility, to prevent or correct joints contractures, to improve muscle strength, to prevent onset of osteoporosis and to maintain or improve cardiovascular capacity. Electrotherapy, phototherapy, hydrotherapy and thermotherapy are used to reduce stiffness and pain. Exercise and occupational therapy are used to improve the functional ability of child. Orthotic support is used as a temporary or definite measure for correction of functional deficit. Success of rehabilitation is measured by life quality of child and his/her family.

Key words: rehabilitation, systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

LISTA STRUČNIH SKUPOVA U NAREDNOM PERIODU

2005. godina

April 19, 2005 - April 22, 2005
British Society for Rheumatology 22nd AGM
Brighton, England, United Kingdom

May 22, 2005 - May 25, 2005
Current Concepts in Joint Replacement Spring Course
Las Vegas, NV, United States

June 08, 2005 - June 11, 2005
EULAR 2005: European Congress of Rheumatology
Vienna, Austria

Oktobar 25, 2005 -Oktobar 28,2005
Godišnji kongres reumatologa Srbije i Crne Gore
Beograd, hotel Inter-Continental

November 13, 2005 - November 17, 2005
69th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology
San Diego, CA, United States

2006. godina

Mart 09, 2006 - Mart 12, 2006.
V fizijatrijski dani Srbije I Crne Gore
sa međunarodnim učešćem
Igalo, Serbia and Montenegro

May 21, 2006 - May 24, 2006
Current Concepts in Joint Replacement Spring Course
Las Vegas, NV, United States

June 21, 2006 - June 24, 2006
EULAR 2006: European Congress of Rheumatology
Amsterdam, Netherlands

Septembar 2006
Godišnji kongres reumatologa Srbije i Crne Gore
Igalo,

UPUTSTVO SARADNICIMA

Radove i eventualnu prepisku treba slati na adresu:

Uredništvo časopisa Acta rheumatologica Belgradensia

Institut za reumatologiju-Beograd

11000 Beograd, Resavska 69

Tel./Fax. 011 36 12 376

Časopis objavljuje naučne radove iz oblasti reumatologije i graničnih disciplina, prikaze bolesnika, vesti iz rada Reumatološke sekcije i Udruženja, pisma čitalaca, pitanja i odgovore u vezi s problemima iz reumatologije. Primaju se samo originalni članci koji nisu objavljeni na drugom mestu.

Radove treba pisati na kompjuteru, program Word (Times New Roman, veličina slova 12, prored 1,5, margina sa strane 4 cm). Uredništvu treba dostaviti **jedan odštampani primerak članka, zajedno sa disketom na kojoj je članak**, original i fotokopiju priloga. Članci i sav drugi materijal treba da budu uredno otkucani na srpskom jeziku, a kratak sadržaj koji ne sme da pređe 200 reči treba otkucati na srpskom i engleskom. Sve listove označiti rednim brojevima s tim da naslovna strana nosi redni broj 1. Na naslovnoj strani u gornjem levom uglu napisati naziv ustanove ili ustanova iz kojih potiče rad. Ispod toga, u sredini napisati naslov rada, a ispod naslova imena autora: puno ime ili imena i prezimena. Zajedno sa priložima treba dostaviti puno ime i prezime nosioca rada s adresom i telefonom.

Obim naučnih i stručnih radova ne sme da pređe 12 štampanih strana uključujući i literaturu i priloge. Obim prikaza bolesnika ne sme da pređe 5 štampanih strana uključujući dokumentaciju.

Na strani 1, ispod kratkog sadržaja, treba napisati ključne reči: najviše 4 pojma kojima se jasno definiše problem koji članak obrađuje.

Za originalne članke se predlaže sledeći redosled delova članka: uvod, cilj, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura.

Priloge treba svesti na najmanji broj, tj. samo na one koji su neophodni za razumevanje teksta. Prilozi moraju biti jasno obeleženi i numerisani. Na posebnoj nalepnici na poledini priloga napisati grafitnom olovkom naziv i redni broj priloga (Npr. Grafikon 2, Slika 1, Radiografija 3), prezime i ime prvog autora i naslov rada, a strelicom označiti gornji desni ugao priloga da slika u štampi ne bi bila obrnuta.

Od svakog bolesnika čija će slika biti objavljena u časopisu, autor mora obezbediti pismeni pristanak. Legende za priloge treba otkucati na posebnom listu. Prilozi moraju biti tehnički čisti i jasni, pogodni za reprodukciju u crno-beloj tehnici.

Tabele se kucaju u okviru teksta članka i ne treba ih priložiti posebno. Svaka tabela se mora numerisati odgovarajućim rednim brojem i isto tako naslovom koji čini tabelu dovoljno razumljivom bez dodatnog čitanja teksta. Ako tabele, grafikoni, slike ili radiografije sadrže određene grafičke simbole (slova, tačke, zvezdice, i sl.) u legendi se mora jasno definisati značenje svakog pojedinog simbola.

U tekstu upotrebljavati pojmove koji su definisani u zvanično odobrenim udžbenicima i medicinskim rečnicima, a nove pojmove jasno definisati.

Podatke iz literature označiti u tekstu brojem u zagradi koji odgovara broju članka u spisku literature. Literatura se navodi onim redom koji se pojavljuje u tekstu, a ne abecednim redom. Spisak literature treba dati na kraju na posebnom listu, redom kojim se literatura citira u tekstu i to u skladu sa jednoobraznim zahtevima Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa (JAMA 1993; 269:2282-6).

Literaturu navoditi na sledeći način:

Članak iz časopisa: prezime i početno slovo imena prvog autora, zarez, prezime i početno slovo narednih autora, zarez, i prezime i početno slovo imena poslednjeg autora, tačka (ako ih je preko 6, navesti samo prva 3 i dodati "i sar."), pun naslov članka, tačka, skraćeni naziv časopisa (skraćen prema opšte prihvaćenim skraćenicama), godinu, tačka zarez, volumen, broj u zagradi, dve tačke i na kraju broj početne i završne stranice članka koji se citira, tačka.

Primer za citiranje:

Sušić G. Gustina koštane mase u juvenilnom hroničnom artritisu. Acta rheum Belgrad 2000;30(1):12-20.

Stojanović I, Janićijević G i sar. Leukeran u lečenju reumatoidnog artritisa. Acta rheum Belgrad 1982;12:53-62

Članak ili poglavlje iz knjige: prezime i početno slovo imena autora poglavlja koje se citira, tačka, naslov poglavlja, tačka, u (U), dve tačke prezime i početno slovo imena urednika knjige, tačka, naslov knjige u originalu, tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdavanja, dve tačke, broj početne i završne stranice članka ili poglavlja knjige iz koje je citat i tačka.

Primer za citiranje:

Budimir M. Sistemski eritemski lupus. U: Konečni J. Klinička reumatologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1984: 399-429.

Članak iz Zbornika radova: autori se navode na isti način kao za časopis ili knjigu kao i naslov rada, pun naziv kongresa (simpozijuma, itd) na kome je rad izložen, tačka, zatim napisati "Zbornik radova" (Zbornik rezimea), tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdanja zbornika, dve tačke, broj početne i završne stranice članka, tačka.

Primer za citiranje:

Stojanović C, Nedović J, Bošnjaković V. Postoji li razlika u funkciji desne i leve reumatoidne šake?. X kongres reumatologa Jugoslavije. Zbornik rezimea. Beograd: "Galenika", 1988:132-124.

Disertacije i teze: prezime i prvo slovo imena autora, tačka, naslov teze, tačka, magistarski rad (ili doktorska disertacija, ili subspecijalistički rad), tačka, mesto, dve tačke, ime univerziteta, zarez, godina, tačka.

Primer za citiranje:

Vujasinović-Stupar N. Ispitivanje ćelijskog i humoralnog imuniteta kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od aktivnosti bolesti. Beograd: Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu, 1993.

U literaturu treba uvrstiti samo ključne članke, osim u bibliografskom radu kada literatura treba da bude kompletna.

Saradnja u časopisu se ne honorise.

Svaki članak, osim revijskog, koga odobrava glavni urednik, se recenzira i lektoriše. Ukoliko se rad prihvati za štampu autor prenosi sva prava štampanja svog članka na Uredništvo časopisa. Uredništvo nije obavezno da štampa radove prema redosledu pristizanja. Rukopisi se ne vraćaju.

CIP –Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia
glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov
God. 35. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):
Institut za reumatologiju, 1971- ...strana – 29 cm
Tiraž 500

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement
ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia
COBISS.SR-ID 4587522

Acta rheumatologica Belgradensia

Volume 35 No 1-2 2005.

UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ORIGINAL PAPERS

Gordana Susic

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Vladimir Mirčetić, Ljiljana Srejić

ANTITOPOISOMERASE I ANTIBODIES IN SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

CURRENT PROBLEM

Vlastimir Mladenovic, Djunajdar Kerimovic-Morina

REITER'S SYNDROME - REACTIVE ARTHRITIS. II OTHER DISAGREEMENTS: DIAGNOSTIC CRITERIA, ACUTE ANTERIOR UVEITIS, PREVALENCE IN WOMEN, REACTIVE OR INFECTIVE ARTHRITIS, ANTIBIOTIC TREATMENT, PROGNOSIS

XXVIII National meeting on rheumatic diseases in children

Jelena Vojinovic

ETIO-PATOGENIC DILEMMAS IN SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Gordana Susic

CLINICAL PICTURE, OUTCOME AND PROGNOSIS PATIENTS WITH SYSTEMIC ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Vladimir Mircetic, Roksanda Stojanović

LABORATORY FINDINGS IN SYSTEMIC ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: ACCESS TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dragoslav Jablanovic

THE ROLE OF IMAGING METHODS IN DIAGNOSIS OF SYSTEMIC FORM OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Roksanda Stojanović

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SYSTEMIC ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Marija Terek

THE REHABILITATION OF THE CHILDREN WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

NEWS.....

INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY - BELGRADE