

# ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 40 \* Broj 1-2 \* 2010  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Treatment of Raynaud's Phenomenon

Differential Diagnosis of Sjogren's Syndrome

Infectious Arthritis: Etiology, Pathogenesis and Diagnostic Principles

Biologic (Anticytotoxin) Therapy of Ankylosing Spondylitis

Mr Imaging of Early Rheumatoid Arthritis

Agreement in Rating of Pain Intensity and Overall Well-Being Between Parents and Children with Juvenile Idiopathic Arthritis

Frequency of Anterior Atlantoaxial Luxation and Clinical Manifestations in Patients who Suffer from Rheumatoid Arthritis

Musculoskeletal Manifestations of Mucopolysaccharidoses

# ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 40 \* Broj 1-2 \* 2010  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Terapija Raynaudovog fenomena

Diferencijalna dijagnoza Sjögrenovog sindroma

Infekcijski artritis: etiologija, patogeneza i principi dijagnostike

Biolški (anticitotoksi) lekovi u ankilozirajućem spondilitisu

Mesto magnetne rezonancije u dijagnozi ranog reumatoidnog artritisa

Korelacija ocena jačine bola i opšteg zdravstvenog stanja između dece obolele od juvenilnog idiopatskog artritisa i njihovih roditelja

Učestalost prednje atlantoaksijalne luksacije i kliničke manifestacije kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom

Mišićno-koštane manifestacije kod mukopolisaharioza

A C T A

**RHEUMATOLOGICA**

**BELGRADENSIA**

.....

Godište 40 \* Broj 1-2 \* 2010  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

## **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

dr 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

## SADRŽAJ

<i>Slavica Pavlov-Dolijanović, Nemanja Damjanov</i> TERAPIJA RAYNAUDOVOG FENOMENA .....	5
<i>Vera Milić</i> DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SJÖGRENOVOG SINDROMA .....	14
<i>Vladimir Mirčetić</i> INFEKCIJSKI ARTRITIS: ETIOLOGIJA, PATOGENEZA I PRINCIPI DIJAGNOSTIKE .....	21
<i>Vlastimir Mladenović</i> BIOLOŠKI (ANTICITOKINSKI) LEKOVI U ANKILOZIRAJUĆEM SPONDILITISU .....	35
<i>Nikola Gavrilov, Mihail Gavrilov, Bojan Banko, Goran Radunović, Miodrag Đokić</i> MESTO MAGNETNE REZONANCIJE U DIJAGNOZI RANOG REUMATOIDNOG ARTRITISA .....	49
<i>Nada Đurović, Gordana Sušić, Roksanda Stojanović</i> KORELACIJA OCENA JAČINE BOLA I OPŠTEG ZDRAVSTVENOG STANJA IZMEĐU DECE OBOLELE OD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA I NJIHOVIH RODITELJA .....	59
<i>Gordana Aničić, Slobodan Branković</i> UČESTALOST PREDNJE ATLANTOAKSIJALNE LUKSACIJE I KLINIČKE MANIFESTACIJE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM .....	65
<i>Dragana Petrović</i> MIŠIĆNO-KOŠTANE MANIFESTACIJE KOD MUKOPOLISAHARDIOZA .....	73

## CONTENTS

<i>Slavica Pavlov-Dolijanović, Nemanja Damjanov</i> TREATMENT OF RAYNAUD'S PHENOMENON .....	13
<i>Vera Milić</i> DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SJOGREN'S SYNDROME.....	20
<i>Vladimir Mirčetić</i> INFECTIOUS ARTHRITIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND DIAGNOSTIC PRINCIPLES .....	34
<i>Vlastimir Mladenović</i> BIOLOGIC (ANTICYTOCIN) THERAPY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS .....	48
<i>Nikola Gavrilov, Mihail Gavrilov, Bojan Banko, Goran Radunović, Miodrag Đokić</i> MR IMAGING OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS .....	58
<i>Nada Đurović, Gordana Sušić, Roksanda Stojanović</i> AGREEMENT IN RATING OF PAIN INTENSITY AND OVERALL WELL-BEING BETWEEN PARENTS AND CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS .....	64
<i>Gordana Aničić, Slobodan Branković</i> FREQUENCY OF ANTERIOR ATLANTOAXIAL LUXATION AND CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WHO SUFFER FROM RHEUMATOID ARTHRITIS.....	72
<i>Dragana Petrović</i> MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES.....	77

Institut za reumatologiju-Beograd

## TERAPIJA RAYNAUDOVOG FENOMENA

SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ, NEMANJA DAMJANOV

**KRATAK SADRŽAJ:** *Terapija Raynaudovog fenomena može biti nefarmakološka, farmakološka i hiruška. Blaže oblike Raynaudovog fenomena treba uvek lečiti isključivo konzervativnim merama. Široka je paleta lekova koji se upotrebljavaju u terapiji Raynaudovog fenomena. Među lekovima koji mogu da se daju su antagonisti endotelinskih receptora, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora, prostaglandini, azot oksid, inhibitori fosfodiesteraze, antitrombotični lekovi, selektivni inhibitor preuzimanja serotonina, blokatori kalcijumskih kanala, drugi vazodilatatori i alfa-adrenergički blokatori. Hiruška terapija je rezervisana za bolesnike sa teškim i komplikovanim Raynaudovim fenomenom, kod kojih farmakološka terapija nije bila efikasna.*

**Ključne reči:** *Raynaudov fenomen, terapija.*

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (1-2); 5-13*

Raynaudov fenomen (RP) je povremena pojava kratkotrajnih ataka promene boje kože (bledilo, cijanoza, crvenilo) pri izlaganju hladnoći ili emocionalnom stresu (1).

Ne zna se tačno zašto dolazi do pojave Raynaudovog fenomena. Boin i Wigley (2) su objavili izvrstan i iscrpan članak o patogenezi Raynaudovog fenomena. Osnovne jedinice koje svojim interakcijama i oslobađanjem solubilnih medijatora doprinose određivanju ravnoteže između vazokonstrikcije i vazodilatacije krvnih sudova su vaskularni endotel, glatke-mišićne ćelije krvnih sudova i nervni završeci. Interakcije između navedenih jedinica zavise od nivoa fizičke aktivnosti, temperature okoline, emocionalnog stanja osobe, direktnih traumatskih oštećenja i zapaljenskih bolesti krvnih sudova.

Za sada nema efikasne terapije u lečenju Raynaudovog fenomena. Sve terapijske procedure podeljene su u tri grupe: nefarmakološke, farmakološke i hiruške.

### 1. Nefarmakološka terapija Raynaudovog fenomena

S obzirom da izlaganje hladnoći provocira atake Raynaudovog fenomena najbolja metoda prevencije jeste izbegavanje izlaganja hladnoći, nošenje toplih rukavica, čarapa, utopljavaње ne samo delova tela izloženih hladnoći već celokupnog tela. Takođe se savetuje izbegavanje uzimanja hladnih napitaka (3).

Kako su arterije prstiju šaka i krvni sudovi kože predominantno pod simpatičkom adrenergičkom kontrolom, to svaki emocionalni stres vodi vazospazmu krvnih sudova. Od velike koristi u smanjivanju učestalosti ataka Raynaudovog fenomena bila bi redukcija emocionalnog stresa (3).

Izbegavanje lekova koji menjaju tonus krvnih sudova (simpatomimetici, klonidin, ergotamin, blokatori serotoninskog receptora) je takođe veoma važno u prevenciji ataka Raynaudovog fenomena (4).

Bez obzira što epidemiološke studije nisu jasno pokazale da li postoji udruženost između

pušenja i Raynaudovog fenomena (5), bolesnici sa Raynaudovim fenomenom treba da izbegavaju pušenje, jer pušenje redukuje protok krvi kroz digitalne krvne sudove (6).

Ima radova koji ukazuju da terapija laserom niskog nivoa može da poboljša simptome primarnog RP. Tako su Hirschi i saradnici u svojoj duplo slepoj, placebo kontrolisanoj studiji kod 48 bolesnika sa primarnim RP upotreбили terapiju laserom niskog nivoa na prste i dorsum šaka u trajanju od 30-40 minuta pet puta nedeljno u toku tri nedelje. Pokazali su da je ova terapija značajno redukovala učestalost i jačinu ataka RP (čak 82%) u poređenju sa grupom pacijenata koja je bila na placebo (7).

## 2. Farmakološka terapija Raynaudovog fenomena

Najvažniji faktor u regulaciji vaskularnog tonusa su endotelne ćelije. One regulišu tonus krvnih sudova tako što sekretuju i vazodilatatorne (azot monoksid, prostaciklin, prostaglandin i leukotrijeni) i vazokonstriktorne (endotelin, angiotenzin II i tromboksan A<sub>2</sub>) medijatore. Narušavanje homeostaze endotelnih ćelija vodi pojavi Raynaudovog fenomena. Pošto vaskularni endotel oslobađa supstance koje su moguće mete u terapiji RP, to blokada medijatora koji izazivaju vazokonstrikciju ili stimulacija medijatora koji su odgovorni za vazodilataciju može biti efikasna u terapiji Raynaudovog fenomena. Zato se danas u terapiji RP upotrebljavaju: antagonisti endotelinskih receptora, inhibitori angiotensin konvertujućeg enzima, blokatori angiotensinskih receptora, prostaglandini, preparati azot oksida i inhibitori fosfodiesteraze.

### 2.1. Antagonisti endotelinskih receptora

Najmoćniji endogeni vazokonstriktor koga sekretuju endotelne ćelije je endotelin 1. On pored vazokonstriktornog efekta utiče i na proliferaciju glatkih mišićnih ćelija u krvnim sudovima tako što aktivira specifične endotelin A i endotelin B receptore. Glatke mišićne ćelije krvnih sudova imaju receptore i za endotelin A

i za endotelin B, dok endotelne ćelije imaju samo receptore za endotelin B. Stimulacija receptora tipa A vodi vazokonstrikciji, dok stimulacija receptora tipa B ispoljava i vazokonstriktorni i vazodilatatorni efekat.

**Bosentan** je neselektivni antagonist endotelin A/B receptora sa neznatno većim afinitetom za tip A receptora, što mu omogućava prevenciju ulceracija. Koristi se u dozi od 62,5mg dva puta dnevno prve 4 nedelje, a zatim se doza povećava na 125 mg dva puta dnevno. U čuvenoj RAPIDS-1 studiji (8) uključeno je 122 bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc), koji su 16 nedelja dobijali lek. Pokazano je da se broj novih ulceracija smanjio za 48% u poređenju sa placebo. Opšti zaključak je da Bosentan prevenira pojavu ishemijskih digitalnih ulceracija u sklerodermi. On nema efekat na zalečenje postojećih lezija, niti utiče na jačinu ataka Raynaudovog fenomena. Još jedna studija objavljena od strane Garcia de la Pena-Lefebvre (9) jasno je pokazala da je Bosentan koristan u dugotrajnoj primeni u prevenciji pojave ulceracija kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Takođe se ovaj lek koristi i u terapiji teške plućne hipertenzije, pošto je dokazano da poboljšava plućnu cirkulaciju (8). Kao neželjeni efekti zabeleženi su: glavobolja, tipičan pad hemoglobina u prvih 6 nedelja lečenja, porast transaminaza, edemi, hipotenzija, palpitacije.

### 2.2. Inhibitori angiotensin konvertujućeg enzima (ACEi)

Pokazano je da se ACEi široko upotrebljavaju u terapiji RP, ali da oni nemaju efekat na simptome. Treba ih koristiti u lečenju bilateralne ili unilateralne bolesti bubrega ili maligne paroksizmalne hipertenzije (10). Farmakološki efekat ACEi je inhibicija sinteze angiotenzin II koji metabolizuje familiju kinina u aktivne produkte, a jedan od njih je i bradikinin koji izaziva vazodilataciju.

### 2.3. Blokatori angiotenzinskih receptora

Pokazano je da blokatori angiotenzinskih receptora pokazuju veliku efikasnost u redukciji

ataka RP u bolesnika sa SSc, što nije slučaj sa ACEi (11). Angiotenzin II se lako vezuje sa visokim afinitetom za 2 tipa angiotenzin II receptora: tip 1 (AT1) i tip 2 (AT2). Najviše fizioloških efekata ide preko AT1 receptora koji su lokalizovani u glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova. Davanje antagonista AT1 receptora dovodi do pada periferne rezistencije (inhibicijom aktivacije fosfolipaze C i stvaranjem inositol tri fosfataze i diacilglicerol kinaze). Ova stalna vaskularna relaksacija, u neko vreme a to je u toku produženog tretmana blokatorima angitenzinskih receptora, vodi nižoj sekreciji renina i porastu nivo angiotensina II, što doprinosi stimulaciji AT2 receptora. Aktivacija AT2 receptora vodi vazodilataciji krvnih sudova. Preporučena doza **Losartana** je 25-100 mg dva puta na dan. Od neželjenih efekata zabeleženi su: glavobolja, nesvestica, vrtoglavica, malaksalost i dijareja. U jednoj studiji (12) koja je obuhvatila 25 bolesnika sa primarnim RP i 27 bolesnika sa sekundarnim RP udruženim sa SSc, upoređivan je efekti Losartan (50 mg/dan) sa nifedipinom (40 mg/dan). Zaključak je da Losartan, u poređenju sa nifedipinom, smanjuje učestalost ataka primarnog RP i poboljšava simptome istog.

#### 2.4. Azot oksid

U telu se, u različitim tkivima, produkuje azot oksid pomoću L-arginin azot oksid sintetaze. Jedna od njih je i endotelna azot oksid sintetaza. U patološkim uslovima endotel produkuje drugačije fenotipove koji favozizuju vazokonstrikciju, inflamaciju i trombozu. U studiji Tucera i saradnika (13) 20 bolesnika sa sekundarnim RP i teškim manifestacijama bolesti upotrebilo je gel sa azot monoksidom. Rezultati su pokazali da upotreba gela doprinosi značajnom porastu mikrocirkulatornog volumena, sa rapidnim vraćanjem na bazalni nivo u vreme kada gel nije nanet. Potrebna su dalja ispitivanja da bi se pokazalo da li su lekovi sa azot monoksidom efikasni u terapiji Raynaudovog fenomena.

#### 2.5. Inhibitori fosfodiesteraze

Nova terapijska opcija u Raynaudovom fenomenu je **Sildenafil** koji je selektivni inhibitor ciklične guanosin monofosfat (cGMP) fosfodiesteraze tipa 5. Fosfodiesteraza tipa 5 odgovorna je za degradaciju cGMP. Davanjem Sildenafil blokira se degradacija cGMP, dolazi do porasta nivoa cGMP što prouzrokuje oslobađanje NO i vazodilataciju krvnog suda. U jednoj duplo slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj od strane Friesa i saradnika (14) 16 pacijenata sa sekundarnim RP koji je bio rezistentan na terapiju, imalo je dobar odgovor na sildenafil. Doza od 50 mg dva puta dnevno redukovala je i učestalost ( $52 \pm 18$  v.s.  $35 \pm 14$ ;  $p=0,0064$ ) i trajanje ( $1046 \pm 245$  min v.s.  $581 \pm 133$  min;  $p=0,0004$ ) ataka RP, čak je došlo i ubrzanja protoka krvi kroz kapilare. Kao čest neželjeni efekat zabeležena je glavobolja, nazalna kongestija i rinitis.

Do danas je opisano 11 familija i više od 60 izoformi fosfodiesteraza. Za sada se dobar terapijski efekat selektivnih inhibitora fosfodiesteraze opisuje kod erektilne disfunkcije i kod plućne hipertenzije. Poznato je da Sildenafil redukuje volumen desne komore i da poboljšava funkciju srca (15).

**Tadalafil** je novi inhibitor fosfodiesteraze 5, koji je pokazao efikasnost kod 1 bolesnika sa sekundarnim RP, kod koga sildenafil nije imao efekta (16).

**Cilostazol** je inhibitor fosfodiesteraze 3. Daje se u dozi od 100 mg dva puta na dan. Dosadašnji rezultati lečenja ovim lekom su skromni. On izaziva dilataciju brahijalne arterije kako kod bolesnika sa primarnim RP tako i kod bolesnika sa sekundarnim RP, ali nema značajnih promena u mikrocirkulaciji i simptomima Raynaudovog fenomena (17).

#### 2.6. Antitrombotični lekovi i Selektive serotonin reuptake inhibitor

Danas se zna da trombociti imaju ulogu u patogenezi Raynaudovog fenomena. Aktivirani trombociti su izvor različitih vazokonstriktornih agenasa sličnih serotoninu i Tromboksanu



A2. Zato je jedan od terapijskih pokušaja u lečenju Raynaudovog fenomena davanje anti-trombotičnih lekova i selektivog serotonin reuptake inhibitora (Fluoxetina).

### Antitrombotični lekovi

U akutnom ishemijskom stanju kada su suspektne embolijske ili trombotične komplikacije treba razmišljati o antikoagulantnoj i trombolitičkoj terapiji. U SSc dolazi do formiranja mikrougrušaka koji su uzrok vaskularnoj opstrukciji.

### Antiagregacioni lekovi

**Aspirin** (100 mg/dan) treba dati svim bolesnicima sa sekundarnim RP kod kojih postoje podaci o ishemijskim ulceracijama ili trombozama. Potrebna je obazrivost, jer Aspirin može da dovede do vazospazma tako što inhibiše sintezu prostaciklina.

### Antikoagulantna terapija

Zapaženo je kompletno zalečenje digitalnih ulceracija, kod bolesnika sa sekundarnim RP, posle dugogodišnje upotrebe antikoagulantne terapije. Upotreba niskomolekularnog heparina u terapiji refrakternog RP pokazala je da postoji poboljšanje simptoma kod bolesnika, ali ne i da postoje objektivne strukturalne promene u krvnim sudovima. Stav je da antikoagulantne lekove ne treba upotrebljavati kao rutinsku terapiju u Raynaudovom fenomenu. Treba ih dati samo u akutnim ishemijskim stanjima kada su suspektne embolije ili tromboze (10).

### Selektive serotonin reuptake inhibitor (Fluoxetin)

Serotonin je snažan vazokonstriktor koji se oslobađa iz trombocita. Njegova uloga u patogenezi RP još nije dokumentovana. Postoje podaci da je selektive serotonin reuptake inhibitor (**Fluoxetin**) u dozi od 20-40 mg dnevno koristan u terapiji sekundarnog Raynaudovog fenomena, ali broj bolesnika koji su dobijali flu-

oxetin je ekstremno mali (18). Opisano je čak i pogoršanje RP tokom njegove primene (19). Mogući neželjeni efekti su letargia, insomija, nausea, diareja i tremor.

### 2.7. Estrogeni

Kontraverzna je uloga estrogena u terapiji Raynaudovog fenomena. Dok epidemiološke studije ukazuju da je upotreba estrogena udružena sa pojavom RP (20), dotle biološka ispitivanja (21) pokazuju da estrogeni imaju vazodilatatorni efekat, koji se zasniva na sposobnosti 17 $\beta$ -estradiola da poveća ekspresiju sintetaza azot monoksida i da indukuje kalcijum zavisnu produkciju azot monoksida. Opisani su i drugi mehanizmi odgovorni za vazodilatatorni efekat estrogena kao što je estrogenim receptorom zavisna (PI3K/Akt-medijator) regulacija aktivnosti citohrom P 450 (22). Još uvek nema dovoljno studija o ulozi estrogena u vaskularnim bolestima i njihovom efektu na cirkulaciju u koži, te je preuranjeno govoriti o ovim agensima u terapiji Raynaudovog fenomena.

### 2.8. Vazodilatatori

Postoje podaci da su vazodilatatori efikasniji u terapiji primarnog RP nego u terapiji sekundarnog Raynaudovog fenomena. Objašnjenje ovog efekta leži u činjenici da je vazospazam sam, bez pridruženih arterijskih strukturalnih abnormalnosti odgovoran za nastanak primarnog Raynaudovog fenomena (23), dok je kod bolesnika sa sekundarnim RP vazospazam važan, ali su i strukturalne abnormalnosti arterijskih krvnih sudova takođe bitan činioc u nastanku Raynaudovog fenomena. **Blokatori kalcijumskih kanala** široko se upotrebljavaju u terapiji RP kao lekovi prvog izbora. Njihovi efekti se ostvaruju blokadom ulaska kalcijuma kroz voltažne kalcijumske kanale što vodi dilataciji krvnog suda. Arterije i arteriole osetljivije su na relaksaciju nego vene, a najosetljiviji su koronarni i cerebralni krvni sudovi. Periferna vazodilatacija izaziva refleksnu tahikardiju što se viđa kod upotrebe nifedipina i njegovih analoga, suprotno upotrebi verapamila i diltiazema

čije efekte na periferne krvne sudove prati kariodepresivni efekat. **Nifedipin** (dihidropiridinski derivat) je najčešće korišćeni lek, koji pored vazodilatatornog efekta ima i antitrombocitni efekat (inaktivira aktivnost trombocita). Preporučene doze su od 10 do 30 mg dva puta dnevno. Doze preko 60 do 120 mg koriste se u terapiji refrakternog Raynaudovog fenomena. Meta analiza 18 randomizovanih, placebo kontrolisanih, duplo slepih studija od strane Thompsona i Pope (24) koji su ispitali efikasnost blokatora kalcijumskih kanala u odnosu na placebo kod bolesnika sa primarnim Raynaudovim fenomenom, pokazala je da ovi lekovi redukuju ne samo učestalost broja ataka Raynaudovog fenomena već i njegovu težinu. Isti efekat imaju i na sekundarni Raynaudov fenomen u okviru sistemske skleroze. U randomizovanoj studiji sprovedenoj od strane Wigleya i saradnika (25) na 313 pacijenata sa RP, koji su lečeni sa dugo delujućim nifedipinom pokazano je da postoji dobar odgovor krvnih sudova na temperaturne promene, kao i da kod pacijenata koji su lečeni nifedipinom postoji za 66% redukcija učestalosti ataka, nasuprot grupi koja je dobijala placebo. Neki istraživači su pokazali da se koristan efekat blokatora kalcijumskih kanala gubi u prolongiranoj terapiji (26).

Upotreba drugih kalcijumskih antagonista (**diltiazem, felodipine, amlodipine, nitrendipine, isradipine, nicardipine**) je kontraverzna, različiti su rezultati kliničkih studija, kratko je vreme trajanja studija, ali je opšti zaključak da su i oni efikasni i da za približno 50% redukuju učestalost i jačinu ataka Raynaudovog fenomena (26).

Preporuka je da ako se jave neželjeni efekti treba dati Nifedipin u niskim dozama uz druge vazodilatatorne lekove. Predlaže se i kombinacija Nifedipina i lekova koji inhibišu agregaciju trombocita (npr. 150mg Aspirina /dan)

Upotreba **transdermalnih nitrata** je važna u terapiji Raynaudovog fenomena (27). Nitroglicerina je snažan vazodilatator. Mehanizam delovanja nitroglicerina i drugih organskih nitrata je da učestvuju u interakciji sa nitratnim receptorima u glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova, što vodi redukciji nitrata u organske ni-

trite i azot oksid koji aktivira enzim gvanilatnu ciklazu i vodi sintezi cikličnog gvanozin 3'5' monofosfata koji je sekundarni messenger u aktivaciji protein kinaza zavisne fosforilacije u glatkim mišićnim ćelijama što vodi defosforilaciji miozina lakog lanca u glatkim mišićnim ćelijama i izbacivanju jona kalcijuma. Krajnji efekat je relaksacija glatkih mišićnih ćelija i vazodilatacija. Najnovija formulacija nitroglicerina označena kao MQX-503 upotrebljena u randomizovanoj kontrolisanoj studiji (28) pokazala je da može da indukuje lokalnu vazodilataciju digitalnih arterija bez značajnog pada sistolnog ili dijastolnog krvnog pritiska, što je u suprotnosti sa drugim dosadašnjim formulacijama nitroglicerina. Kod oko 13% pacijenata tretiranih sa MQX-503 zabeleženo je poboljšanje RP u poređenju sa placebom. Kao neželjeni efekti mogu se javiti glavobolja, crvenilo kože, alergijski dermatitis, pruritus, ređe ortostatska hipotenzija, tahikardija, muka, povraćanje.

**Prostaglandini** su snažni vazodilatatori, koji imaju i antiproliferativni efekta na glatke mišićne ćelije krvnih sudova, inhibitori su agregacije trombocita, poboljšavaju kretanje eritrocita i redukuju adheziju leukocita za endotelne ćelije. **Iloprost** je stabilni hemijski analog prostaciklina (PGI<sub>2</sub>) koji aktivira adenilatnu ciklazu što vodi povećanju nivoa cAMP izazivajući vazodilataciju krvnog suda i inhibiciju agregacije trombocita. Daje se intravenski u dozi od 0,5 -2 ng/kg/min. Može se primeniti kako kod odraslih, tako i kod dece. Indikacije za davanje su: teška plućna hipertenzija, ishemije prstiju sa pretećim ulceracijama i gangrenama u bolesnika sa Raynaudovim fenomenom. Neželjeni efekti primene su: glavobolja, hipotenzija, crvenilo. U jednoj studiji (29) upoređivan je efekat **Iloprosta** (prostaciklin PGI<sub>2</sub> analog) i **aloprostadila** (Prostaglandin PGE<sub>1</sub>) i zaključeno je da su oba efikasna u poboljšanju simptoma RP procenjeno na VAS skali od strane bolesnika, ali da je samo aloprostadil pokazao statističku značajnost, dok modifikovani Rodan skin score index se smanjio kod bolesnika koji su lečeni sa Iloprostom ali ne i sa aprostadilom.

Pokazano je da za sada jedino intravensko davanje postaglandina ima efekta, davanje oralnih preparata analoga prostaciklina kao što su iloprost, misoprostol, cicaprost i beraprost nije efikasno u terapiji RP (30). Posljednjih godina u USA pojavio se preparat Iloprosta u vidu inhalacija koji se upotrebljava u terapiji plućne hipertenzije (31).

## 2.9. Blokatori $\alpha_2$ c-adrenoreceptora

Dve studije Furspana i saradnika (32,33) su pokazale da kod bolesnika sa RP postoji porast vazokonstriktornog odgovora  $\alpha_2$  adrenergičkih agonista pri izlaganju hladnoći u poređenju sa zdravim osobama. Ovo je udruženo sa porastom aktivnosti protein-tirozin kinaze (PTK) i fosforilacijom tirozina. Ove abnormalnosti su opisane u arterijama kako pacijenata sa primarnim RP tako i onih sa sekundarnim Raynaudovim fenomenom. Time se dobilo jedinstveno objašnjenje kako hladnoća utiče na reaktivnost krvnih sudova. Glatki mišići krvnih sudova kože su dominantno inervisani sa  $\alpha_2$  adrenoreceptorima. Postoje tri klase  $\alpha_2$ -adrenoreceptora ( $\alpha_2a$ ,  $\alpha_2b$  i  $\alpha_2c$ ). Svaka od ovih klasa ima jedinstvenu distribuciju i funkciju. Chotani i saradnici (34) su pokazali da  $\alpha_2c$ -adrenoreceptor igraju važnu ulogu u vazokonstrikciji arterija kože pri izlaganju hladnoći. Bailey i saradnici (35) su pokazali da se izlaganjem organizma hladnoći indukuje aktivacija Rho/Rho kinaze čiji signal omogućava brzu translokaciju  $\alpha_2$ -adrenoreceptora od Golgi kompleksa prema plasma membrani, zajedno sa povećanom senzitivnošću kontraktilnih proteina zavisnih od jonizovanog kalcijuma. Upotreba blokatora  $\alpha_2c$  adrenoreceptora (za sada su u upotrebi samo neselektivni postganglijski simpatički blokatori kao što je **reserpin**, **gvanetidin**, **fenoxybenzamin**) nije pokazala efekat u lečenju. Dosta je neželjenih efekata kao što je nazalna kongestija, mučnina, dispepsija, letargija, depresija. Postoje studije koje ukazuju da je **Prazosin** (36) efikasniji od placeba, ali ima dosta neželjenih efekata. Upotreba OPC-28326 (37) selektivnog antagoniste  $\alpha_2c$  adrenoreceptora pokazala je da ovaj lek redukuje učestalost ata-

ka RP u sistemskoj sklerozi, ali da nema efekta u primarnom Raynaudovom fenomenu.

## 2.10. Pentoxifylline

**Pentoxifylline** u dozi od 400 mg dva do tri puta na dan, dati samo u kombinaciji sa drugim vazodilatatorima. Pentoxifylline je korisan u terapiji RP zato što poboljšava fleksibilnost eritrocita tako što inhibiše eritrocitnu fosfodiesterazu i dovodi do povećanja cAMP u eritrocitima, što vodi očuvanju integriteta eritrocitne membrane koja je otpornija na deformacije. Takođe, redukuje viskoznost krvi, smanjuje koncentraciju fibrinogena i povećava oksigenaciju tkiva. Njegovi neželjeni efekti su obično angina, tahiaritmije, hipotenzija, edemi, anksioznost, konfuznost (2,10).

## 2.11. Antioksidansi u terapiji Raynaudovog fenomena

Najnovija istraživanja ukazuju da je moguće da vazospastični ataci u RP vode začaranom krugu od ishemije ka reperfuziji sa mogućom produkcijom reaktivnih kiseonikovih radikala i aktivacije Rho/Rho kinaze.

S obzirom da je tokom ataka RP moguća produkcija reaktivnih kiseonikovih radikala, do danas nema jedinstvenog stava o upotrebi antioksidanasa u terapiji Raynaudovog fenomena. U pilot studiji, Denton i saradnici (38) su pokazali da **Probucol** redukuje učestalost i jačinu ataka Raynaudovog fenomena. Nasuprot tome, Mavrikakis i saradnici (39) su pokazali da ne postoji korist od upotrebe askrobinske kiseline kao antioksidansa u kontroli Raynaudovog fenomena. Novije studije su pokazale da upotreba **Rho/Rho inhibitora kinaza** (fasudil, Y-27632, H-1152) i **statina** (potencijalni antioksidansi) imaju efekta u terapiji plućne hipertenzije (40, 41).

## 2.12. Najnovije terapijske mogućnosti

Skorašnje studije (42) pokazuju da kod bolesnika sa RP postoji nedostatak kalcitoninu sličnog peptida oslobađanja na nervnim završeci-

ma, kao i da postoji porast neuropeptida Y u koži. Stephanes i saradnici (43) su potvrdili da simpatički kotransmiter neuropeptida Y može da indukuje refleksnu vazokonstrikciju krvnih sudova kože nakon izlaganja hladnoći. Ovaj efekat je nezavistan od norepinefrina. Ove studije proširuju dosadašnje shvatanje simpatičkog nervnog sistema kao potencijalnog regulatora vaskularnog tonusa i nude moguću alternativu u vidu farmakološke modulacije vazokonstrikcije izazvane dejstvom simpatičkog nervnog sistema.

### 3. Hiruške procedure – Simpatektomija

Simpatektomija je rezervisana za one koji nisu odgovorili na farmakološku terapiju, pre svega za bolesnike sa sekundarnim RP sa pretećim ishemijskim promenama ili aktivnim digitalnim ulceracijama. Step en i trajanje poboljšanja su nakon simpatektomije varijabilni. Simpatektomija može biti hiruška ili hemijska. Hiruška može biti proksimalna (cervikalna) ili distalna (lumbalna). Cervikalna simpatektomija je često udružena sa povremenim ili stalnim Hornerovim sindromom, stalnim neuralgijama, smanjenim znojenjem. Hemijska simpatektomija se vrši davanjem anestetika (lidokain, bu-pivicaïne) u cervikalne ili lumbalne simpatičke ganglije. Najnovija istraživanja koja su ispitala efekat perkutane visoke torakalne radiofre-kventne simpatektomije u poređenju sa hemijskom simpatektomijom sa fenolom je pokazala da postoji značajan pad jačine bola procenjen

na VAS skali, porast periferne temperature gornjih ekstremiteta, kao i poboljšanje kvaliteta života u obe grupe ispitanika, ali je hladnoćom izazvani vazospazam i dalje bio prisutan u drugoj grupi ispitanika (44).

Naše preporuke u lečenju Raynaudovog fenomena:

1. Svim osobama sa Raynaudovim fenomenom savetovati zaštitu od hladnoće, izbegavanje rada u hladnim i vlažnim sredinama, sa hladnim i vlažnim predmetima, izbegavanje upotrebe hladnih napitaka, prestanak pušenja.
2. Bolesnicima sa primarnim Raynaudovim fenomenom dati blokatore kalcijumskih kanala (Nifedipin do 60 mg/dnevno). Ako se jave neželjeni efekti na Nifedipin, smanjiti dozu Nifedipin na maksimalno tolerantnu dozu ili ga zameniti sa drugim lekovima koji vrše vazodilataciju krvnog suda (drugi kalcijumski antagonisti ili blokatori angiotensinskih receptora) ili napraviti kombinaciju Nifedipina i lekova koji menjaju reološka svojstva krvi (npr. Pentoxifyllin).
3. Bolesnicima sa sekundarnim Raynaudovim fenomenom takođe dati Nifedipin u maksimalnim dozama koje bolesnik može da toleriše u kombinaciji sa drugim gore navedenim lekovima, a sve u zavisnosti od kliničke slike.

### LITERATURA:

1. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-3030.
2. Boin F and Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2005, 17: 752-760.
3. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347(13):1001-1008.
4. Franssen C, Wollersheim H, de Haan A, Thien A. The influence of different beta-blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud's phenomenon and in hypertension. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:652-9.
5. Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:321-8.
6. Goodfield MJ, Hume A, Rowell NR. The acute effects of cigarette smoking on cutaneous blood flow in smoking and non-smoking subjects with and without Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1990; 29:89-91.
7. Hirschi M, Katzenschlager R, Francesconi C, Kundi M. Low level laser therapy in primary Raynaud's phenomenon: results of a placebo controlled, double blind intervention study. *J Rheumatol* 2004; 31:2408-12.

8. Korn JH, Mazes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3985-93.
9. Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Exposito M, et al. Long term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2008; 47 (4): 464-6.
10. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega R, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmunity Reviews* 8 (2008): 62-8.
11. Wood HM, Ernst ME. Renin-angiotensin system mediators and Raynaud's phenomenon. *ANN Pharmacother Nov* 2006; 40 (11):1998-2002.
12. Dziadzio, Denton, Smith, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 2645-55.
13. Tucker AT, Pearson RM, Cooke ED, Benjamin N. Effect of nitric-oxide-generating system on microcirculatory blood flow in skin of patients with severe Raynaud phenomenon: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9191) p 1670.
14. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112:2980-5.
15. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus Endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J respir Crit Care med* 2005; 171: 1292-97.
16. Baumhaekel M, Scheffler P, Boehm M. Use of tadalafil in patient with a secondary Raynaud phenomenon not responding to sildenafil. *Microvas Res* 2005; 69:178-9.
17. Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud syndrome. *Am J cardiol* 2003; 92:1310-15.
18. Rey J, Cretel E, Jean R, et al. Serotonin reuptake inhibitors, Raynaud phenomenon and erythromelalgia. *Rheumatol* 2003, 42:601-2.
19. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitors fluoxetine. *Rheumatol* 2001; 40:1038-1043.
20. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, et al. The association of estrogen replacement therapy and Raynaud phenomenon in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1998; 129: 208-211.
21. Momoi H, Ikomi F, Ohhashi T. Estrogen-induced augmentation of endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilation in isolated rat cerebral small arteries. *Jpn J Physiol* 2003; 53:193-203.
22. Huang A, Sun D, Wu Z, et al. Estrogen elicits cytochrome P 450-mediated flow-induced dilation of arterioles in NO deficiency: role of PI3K-Akt phosphorylation in genomic regulation. *Circ Res* 2004; 94:245-252.
23. Maddison PJ, Woo P, Glass D and Breedveld FC. Raynaud's phenomenon and relationship with systemic sclerosis. In: Isenberg DA. *Oxford Textbook of rheumatology* 2004:1120-1125.
24. Thompson AE, Pope J. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005; 44 (2):145-50.
25. Wigley FM, et al. Comparison of sustained release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon: results from randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000; 160 (8):1101-8.
26. Opie LH, Yusuf S, Kubler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43:171-96.
27. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 293-313.
28. Chung L et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud phenomenon. A randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60 (3):870-77.
29. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, et al. Comparison between iloprost and aloprostadil in treatment of Raynaud phenomenon. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 253-6.
30. Garcia Carrasco M. El tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Rev Esp Rheumatol Rep* 2002; 27: 322-7.
31. Opity CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005.
32. Furspan PB, Chatterjee S, Freedman RR. Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1578-1585.
33. Furspan PB, Chatterjee S, Mayes MD, Freedman RR. Cooling-induced contraction and protein tyrosine kinase activity of isolated arterioles in secondary Raynaud's phenomenon. *Rheum* 2005; 44: 488-494.
34. Chotani MA, Flayahan S, Mitra S, et al. Silent alpha (2C)-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: 1075-1083.
35. Bailey SR, Eid AH, Mitra S, et al. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2C-adrenoceptor translocation. *Circ res* 2004; 94:1367-74.

36. Pope JE, Fenlon D, Furst D et al. Prazosin for Raynauds phenomenon in progressive systemic sclerosis. Cochrane datebase Syst Rev 200; 2:CDOO0956.
37. Wigley F, Czerwiesc F. multi-center, blinded, randomized, placebo-controlled study of OPC-28326, a selective alpha-adrenergic antagonist, in patients with Raynauds phenomenon. Arthritis Rheum 2004; 9:S 692-1854.
38. Denton CP, Bunce TD, Darado MB. Probucool improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon. Rheumatol 1999; 38:309-315.
39. Mavrikakis ME, Lekakis JP, Papamichael CM. Ascorbic acid does not improve endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. Int J Vitam Nutr Res 2003; 73: 3-7.
40. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, et al. Acute vasodilator effects of a Rho kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. Heart 2005; 91:391-2.
41. Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series. Chest 2005; 127:1446-1452.
42. Bunker CB, Goldsmith PC, Leslie TA, et al. Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon. Br J Dermatol 1996; 134: 399-406.
43. Stephens DP, Saad AR, Bennett LA, et al. Neuropeptide Y antagonism reduces reflex cutaneous vasoconstriction in humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287:1404-9.
44. Gabrhelik T, Michalek P, Adamus M, Berta E. Percutaneous upper thoracic radiofrequency sympathectomy in Raynaud phenomenon: a comparison of T2/T3 procedure versus T2 lesion with phenol application. Reg Anesth Pain Med. 2009; 34 (5): 425-9.

---

## SUMMARY

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

### TREATMENT OF RAYNAUD'S PHENOMENON

SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ, NEMANJA DAMJANOV

Treatment for Raynaud's phenomenon can be non-pharmacological, pharmacological and surgery. Mild Raynaud's phenomenon can be treated almost exclusively with conservative measures. A wide variety of drugs have been used to treat Raynaud's phenomenon. Among the drugs that have been used are endothelin receptor antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, prostaglandins, nitric oxide, phosphodiesterase inhibitors, antithrombotic drugs, selective serotonin reuptake inhibitor, calcium channel blockers, other vasodilators, and alpha-adrenergic blockers. Surgical treatment is reserved for patients with severe and complicated Raynaud's phenomenon, in which pharmacologic treatment was not successful.

**Key words:** *Raynaud's phenomenon, treatment.*

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SJÖGRENVOG SINDROMA

VERA MILIĆ

*KRATAK SAŽETAK: Brojna patološka stanja i bolesti mogu uzrokovati simptome suvoće očiju i usta, dominantne simptome Sjögrenovog sindroma. Zbog toga je diferencijalna dijagnoza Sjögrenovog sindroma široka i obuhvata različite poremećaje, uključujući infektivne i metaboličke bolesti, upotrebu određenih medikamenata i dr. Diferencijalno dijagnostički treba razmotriti druge reumatske bolesti, i to prvenstveno sistemski eritemski lupus i reumatoidni artritis zbog moguće sličnosti kliničkih i laboratorijskih karakteristika u ranoj fazi bolesti.*

*Ključne reči: Sjogrenov sindrom, diferencijalna dijagnoza*

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (1-2); 14-20*

Sjögrenov sindrom (SS) je hronično, sistemsko, autoimunsko oboljenje sa dominantnim simptomima suvoće očiju i usta, koji nastaju usled limfocitne infiltracije tkiva suznih i pljuvačnih žlezda (1). Infiltracija egzokrinih žlezda drugih lokalizacija kao i parenhimatoznih organa je prisutna kod 1/3 obolelih od SS što opravdava sistemski karakter bolesti. Diferencijalna dijagnoza SS obuhvata širok spektar različitih stanja i bolesti, jer su simptomi suvoće usta i očiju relativno česti u opštoj populaciji i mogu biti uzrokovani brojnim etiološkim činiocima.

### 1.0. Potencijalni uzroci očne i oralne suvoće

Blage simptome očne i oralne suvoće mogu uzrokovati loši mikroklimatski uslovi kao npr. aerzagadenje, povećana spoljna temperatura i smanjena vlažnost vazduha (2). Često su prisutni kod starijih osoba i nastaju usled degenerativne involucije žlezdanog tkiva. Otprilike 1/3 starijih osoba se žali na suvoću sluznica. Diferencijalno dijagnostički kod starijih osoba sa simptomima suvoće oka treba razmotriti konkomitantne bolesti kao npr. oboljenje očiju (poremećaj oštine vida, nošenje kontaktnih sočiva, hronični konjuktivitis, hronični blefaritis i sl.) (3).

Neurološke bolesti koje dovode do disfunkcije očnih kapaka i suznih žlezda se mogu manifestovati simptomima očne suvoće, kao i brojne dermatološke bolesti (pemfigoid, Steven-Johnsonov sindrom, ožiljne promene očnih kapaka i dr.) (4). Jednostrano, obično bezbolno uvećanje parotidne žlezde može ukazivati na tumor ili limfom pljuvačne žlezde, koji se može javiti nezavisno od SS (5). Simptomi suvoće usta blagog inteziteta se javljaju kod malog broja, približno 15% bolesnika sa tumoroznom uvećanom pljuvačnom žlezdom.

### 1.1. Potencijalni medikamentozni uzroci suvoće

U kliničkoj praksi, najčešći uzrok suvoće usta je upotreba tzv. antiholinergičkih medikamenata u koje spadaju: antipsihotici, neuroleptici, antidepressivi, antihistaminici, beta-blokatori, tiazidni diuretici (6). Ovi medikamenti imaju značajno mesto u evaluaciji bolesnika sa simptomima suvoće, s obzirom na njihovu široku upotrebu u opštoj populaciji. Antipsihotici i neuroleptici za lečenje Parkinsonove bolesti ispoljavaju snažne antiholinergičke efekte, zbog čega su često javljaju simptomi izražene suvoće sluznica.

S obzirom na proširene indikacije za terapiju antidepresivima, koji se sve više koriste u lečenju nesaničnosti i hroničnog bola, ovi lekovi su često uzrok suvoće sluznica umerenog inteziteta. Savremeni trendovi lečenja fibromijalgije i sindroma hroničnog umora antidepresivima pojačavaju simptome suvoće, koji su inače prisutni u ovim patološkim stanjima.

Upotreba antiholinergika u terapiji hipotenzije ili poremećaja motiliteta gastrointestinalnog trakta kao i antihistaminika može uzrokovati simptome suvoće. Sličan efekat ispoljavaju tiazidni diuretici u većim dozama.

Hormonska supstituciona terapija estrogenima kod žena u postmenopauzalnom periodu može izazvati paradoksalnu situaciju tj. simptome suvoće oka, zbog uticaja estrogena na stabilnost suznog filma (7).

## 1.2. Potencijalni infektivni uzroci oralne suvoće

Infekcije (češće virusne, ređe bakterijske) mogu biti uzrok parotidnog bubrenja i suvoće usta. U literaturi se opisuje *sijalotropizam* tj. afinitet prema tkivu pljuvačnih žlezda sledećih virusa: Epštajn-Barov virus (Epstein-Barr virus, EBV), virus hepatitisa C (HCV), virus stečene imunodeficijencije (HIV), Humani-T limfotropni virus (HTLV) u endemskim područjima u Japanu.

Među njima, najveći značaj ima virus hepatitisa C i u novije vreme virus stečene imunodeficijencije. Infekcija ovim virusima po poslednjim kriterijumima Američko-Evropske Konsensus Grupe iz 2002. godine predstavlja kriterijume isključenja dijagnoze primarnog SS (8). S druge strane, SS je jedna od najčešćih sistemskih autoimunskih bolesti vezivnog tkiva udružena sa hroničnom HCV infekcijom. Ovo je posebno važno u geografskim područjima gde je visoka učestalost HCV infekcije, kao npr. u zemljama južne Evrope (9). Pošto se hronična HCV infekcija može manifestovati kliničkom slikom SS ostaje dilema da li se radi o virusnoj infekciji koja imitira (mimikrija) SS ili se zapravo radi o podgrupi bolesnika sa SS (koegzistencija). U stvari, sicca simptomatologija se može smatrati

sekundarnom u sklopu HCV infekcije ili se SS može prihvatiti kao ekstrahepatična manifestacija hronične HCV infekcije. U svakom slučaju, diferencijalno dijagnostički kod osobe sa suspektim SS treba razmotriti hroničnu HCV infekciju. Preporučuje se da se u skriningu HCV infekcije koriste ELISA testovi i da se pozitivan serološki rezultat potvrdi HCV-RNA detekcijom. Sjogrenov sindrom pridružen hroničnoj HCV infekciji ima neke osobenosti koje je korisno poznavati sa praktičnog aspekta. Demografski, bolest se javlja u starijem životnom dobu, češće kod žena u odnosu na muškarce (4:1). U multicentričnoj studiji španskih autora (10), kod HCV-SS bolesnika, patološki očni testovi bili su prisutni kod 97% obolelih, patološka scintigrafija kod 85% i pozitivna biopsija malih pljuvačnih žlezda kod 74% bolesnika. Klinički, bolesnici su imali veću učestalost artikularnih i kožnih manifestacija bolesti, kao i polineuropatije (trias karakterističan za krioglobulinemijski sindrom). Laboratorijski, bolesnici sa HCV-SS češće imaju patološki hepatogram u odnosu na bolesnike sa izolovanim SS, kod 70% bolesnika se detektuju ANA, dok su anti-Ro/SSA i anti-La/SSB negativna. Ključna imunska karakteristika HCV-SS je krioglobulinemija koja ima važnu ulogu u nastanku vanžlezdanih manifestacija bolesti. S druge strane, krioglobulini su udruženi sa sniženim vrednostima komplementa i pozitivnim reumatoidnim faktorom (RF). Bolesnici sa HCV-SS imaju povećan rizik za neoplazije, s jedne strane Non-Hodgkin limfoma, tipa MALT, dok s druge strane virus hepatitisa C vodi u hronični aktivni hepatitis i hepatocelularni karcinom.

Virus stečene imunodeficijencije (HIV) može prouzrovati simptome suvoće sluznica koji su prisutni kod otprilike 3-8% bolesnika sa HIV infekcijom (11,12). Slično HCV-SS bolesnicima, udruženost SS i HIV infekcije ima određene karakteristike. Tako npr. većinu obolelih HIV-SS bolesnika čine osobe muškog pola, mlađeg životnog doba, sa HLA-DR5 genotipom kao genetskim markerom bolesti (13). Histološka karakteristika HIV-SS je difuzna limfocitna infiltracija zbog čega se upotrebljava alternativni termin difuzni limfocitni infiltra-



ativni sindrom (DLIS). Za razliku od primarnog SS (14), većinu limfocita kod HIV-SS bolesnika čine CD8+ limfociti, što se objašnjava destruktivnim delovanjem HCV na CD4+ T limfocite. Tipično i za druge virusne infekcije udružene sa simptomima suvoće, kod HIV-SS bolesnika je karakteristično odsustvo anti-Ro/SSA i anti-La/SSB antitela, dok su ANA i RF pozitivna kod 10% bolesnika (15).

Za razliku od limfocitne infiltracije žlezdanog tkiva koju prouzrokuju pomenuti virusi, infekcija mikobakterijama tuberkuloze i lepre dovodi do granulomatozne (kazeozne) infiltracije žlezdanog tkiva. Tuberkuloza i lepra su retke infekcije koje mogu biti lokalizovane u i pljuvačnim žlezdama, često praćene subfebrilnim temperaturama i osećajem umora (16). Zbog toga u diferencijalnoj dijagnozi SS treba razmotriti i ove bolesti.

Drugi mogući uzrok granulomatozne (nekazeozne) infiltracije žlezdanog tkiva je sarkoidoza. Nasuprot tuberkulozi i lepri koje su retke, sarkoidoza je česta i lokalizovana samo u parotidnim pljuvačnim žlezdama (2,17). U poslednjih 10-tak godina opisano je 80 slučajeva udružnosti sarkoidoze i pSS. Slično virusnim infekcijama, u ovim slučajevima se zapravo radi o dva tipa udružnosti pSS i sarkoidoze: mimikrija ili koegzistencija. Analizom 59 detaljno ispitanih bolesnika, utvrđeno je da se kod više

od polovine ispitanika radi o koegzistenciji sarkoidoze i pSS, dok se kod preostalih bolesnika radi o sarkoidozi koja imitira (mimikrija) SS (18). U praktičnom radu, pri evaluaciji bolesnika sa sarkoidozom i simptomima suvoće treba se fokusirati na 3 različita aspekta:

- prisustvo ekstraglandularnih manifestacija,
- imunski profil bolesti
- histološki nalaz biopsije malih pljuvačnih žlezda.

Mada obe bolesti pokazuju sistemski karakter, pojedine manifestacije kao hilarna adenopatija, uveitis, erithema nodosum, hiperkalcemija su češće u sarkoidozi, dok su pojava Raynaud fenomena, polineuropatije, kutanog vaskulitisa, tubularne renalne acidoze odlika SS. Za sarkoidozu je karakteristično odsustvo specifičnih autoantitela (anti-Ro/SSA i/ili anti -La/SSB) ili prisustvo ANA i RF u niskom titru, dok se kod obolelih od SS nalazi čitav spektar autoantitela. Kada klinički i serološki parametri nisu dovoljni u diferencijaciji ove dve bolesti, biopsija malih pljuvačnih ima ključnu ulogu. Nalaz fokalnih limfocitnih infiltrata (fokalni sijaloadenitis) je tipičan za SS, dok je nalaz nekazeoznih granuloma tipičan patohistološki nalaz za sarkoidozu.

Osobnosti primarnog SS, sarkoidoze, hroničnog hepatitisa C i sindroma stečene imunodeficijencije izazvan HIV virusom prikazani su u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Diferencijalna dijagnoza SS, HIV, sarkoidoze i HCV infekcije

	SS	HIV	Sarkoidoza	HCV
Polna distribucija	češće kod žena srednjih godina (ž/m 9:1)	češće kod mladih muškaraca	različito	češće kod žena srednjih godina (ž/m 4:1)
Serološki markeri	pozitivna anti Ro/La At	Odsutna anti Ro/La At (poz. ANA i RF kod 10%bol.)	odsutna anti Ro/La	odsutna anti Ro/La, poz. ANA, RF, krioglobulini, nizak komplement
Patohistološki nalaz	fokalni limfocitni infiltrat, CD4+T limfociti	difuzni limfocitni infiltrat, CD8+ T limfociti	granulomi u pljuvačnim žlezdama	fokalni limfocitni infiltrat, CD4+T
Genetski markeri	udružnost sa HLA-DP3 i HLA-DP52	udružnost sa HLA-DR5	nepoznati	nepoznati
Serološki testovi za HIV	negativni	pozitivni	negativni	negativni

### 1.3. Potencijalni metabolički uzroci oralne suvoće

Sijaloadenoza označava obostrano bezbolno parotidno bubrenje koje je obično udruženo sa metaboličkim poremećajima, npr. *diabetes mellitus*, hiperlipoproteinemija, malnutricija, ciroza jetre, alkoholizam i sl. Ovi poremećaji mogu biti udruženi sa simptomima suvoće usta, blagog do umerenog intenziteta.

Tako npr. Binder i sar. (19) su utvrdili prisustvo sicca sindroma kod 55% od 102 bolesnika sa diabetes mellitusom tipa 1, od kojih je ¼ imala pozitivna ANA i anti Ro antitela. Kod bolesnika sa diabetes mellitusom tipa 2 veća je učestalost simptoma suvog oka u odnosu na komparabilnu kontrolnu grupu u opštoj populaciji (20).

Godine 1969. prvi put je opisana udruženost simptoma suvoće i poremećaja lipidnog statusa (21). Kasnija istraživanja ukazuju na češću udruženost hipertrigliceridemije sa parotidnim bubrenjem u odnosu na hiperholesteremiju. Patohistološki nalaz ukazuje na ekstenzivnu infiltraciju žlezdanih lobulusa masnim tkivom (22).

Amiloidoza se manifestuje simptomima suvoće usta, parotidnim bubrenjem, zadebljanjem jezika usled taloženja amiloida, bolovima u zglobovima i renalnom insuficijencijom u terminalnom stadijumu bolesti. Biopsijom malih pljuvačnih žlezda i specifičnim imunohisto-hemijskim bojenjem otkrivaju se depoziti amiloida (23).

Na osnovu iznetih podataka može se zaključiti da simptomi suvoće mogu biti posledica tri različita tipa infiltracije egzokrinih žlezda koji su prikazani na Slici 2.

### 1.4. Diferencijalna dijagnoza SS i drugih reumatskih bolesti

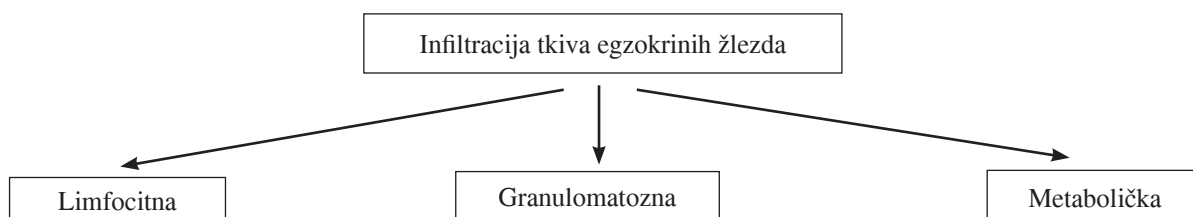
Sličnost kliničkih manifestacija sistemskih bolesti u početnom stadijumu bolesti može predstavljati otežavajuću okolnost za postavljanje precizne dijagnoze bolesti u ranoj fazi. Klinička slika sistemskog eritemskog lupusa (SLE), SS i reumatoidnog artritisa (RA) u početnoj fazi bolesti može biti identična, zbog čega ove bolesti treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi SS (24). U kasnijoj fazi bolesti korisnu pomoć u diferencijaciji ovih bolesti pruža ultrasonografija pljuvačnih žlezda (25).

Jedna od bitnih odlika koje idu u prilog SS je početak bolesti u starijoj životnoj dobi u odnosu na bolesnike sa SLE (26). Početak lupusa u 50-tim godinama života je redak. Zbog toga je pojava simptoma suvoće, artritisa, mijalgija, pozitivnih RF, ANA, anti-Ro/SSA, anti La/SSB antitela kod osoba srednje do starije životne dobi sugestivna za SS, posebno u odsustvu diskoidnog lupusa, anti Sm antitela, visokog titra anti DNK antitela (27). Nasuprot tome, prisustvo ovih kliničkih i laboratorijskih parametara kod osoba mlađeg životnog doba je sugestivno za SLE.

Drugi praktični problem je diferencijalna dijagnoza kožnih lezija kod bolesnika koji su anti Ro/SSA pozitivni. Da li se radi o subakutnom lupusu eritematodesu ili o kutanoj leziji (eritema anulare) u okviru SS? U takvim situacijama, kožne lezije treba razmotriti u kontekstu ostalih kriterijuma za dijagnozu obe bolesti.

U pojedinim situacijama, diferencijalno dijagnostički treba razmotriti reumatoidni artritis. Bolesnici sa simptomima suvoće, artralgijsima i artritismom, pozitivnim RF, mogu ispunjavati

**Slika 2.** Različiti tipovi infiltracije egzokrinih žlezda kao uzroci kserostomije i kseroftalmije



kriterijume za RA, SS ili oba (28). U takvim situacijama je neophodna pažljiva evaluacija prvenstveno zglobnih manifestacija bolesti. Prisustvo jutanje ukočenosti, reumatoidnih nodula, erozivnog artritisa je sugestivno za reumatoidni artritis, dok bolesnici sa blagim neerozivnim artritismom, hipergamaglobulinemijom verovatno imaju SS. Prisustvo anti CCP-antitela je visoko specifično za RA, jer se ova antitela retko nalaze kod bolesnika sa SS.

Zbog mogućnosti prelaska jedne autoimunske bolesti u drugu potrebna je pažljiva evaluacija bolesnika sa sistemskom bolešću. Poznato je da primarni SS tokom prvih deset godina trajanja bolesti može preći u SLE. Tako npr. tokom 10-godišnjeg praćenja 100 bolesnika sa dijagnozom SS (u skladu sa AECG kriterijumima), 15% bolesnika je ispunilo kriterijume za dijagnozu SLE (29). Analiza je pokazala da prediktivnu vrednost za razvoj SLE kod bolesnika sa SS imaju mlađe životno doba bolesnika, niže vrednosti C3 komponente komplementa, visoke vrednosti IgG i pozitivna anti - SSB u

vreme dijagnoze SS. U tom kontekstu su posebno zanimljivi bolesnici sa SS i pozitivnim anti-DNK antitelima, čiji klinički značaj u SS nije razjašnjen (30,31). Istraživanje Ramos-Casals i sar. (32) je pokazalo da tokom 6-godišnjeg praćenja 26 bolesnika sa SS i pozitivnim anti-DNK antitelima, 8/26 (31%) bolesnika ispuni 4 kriterijuma za dijagnozu SLE. Zbog toga se preporučuje da se u imunološko praćenje bolesnika sa SS uvrste anti-DNK antitela, posebno kod bolesnika mlađeg životnog doba sa artritismom i leukocitopenijom.

Iz napred navedenog teksta se može zaključiti da pri postavljanju dijagnoze SS se treba pridržavati najnovijih preporučenih AECG klasifikacionih kriterijuma iz 2002.godine, koji podrazumevaju i kriterijume isključenja dijagnoze SS. Zbog potencijalnih brojnih uzroka simptoma suvoće koji su glavne kliničke karakteristike SS, treba pažljivo razmotriti brojne druge bolesti i stanja. U tom kontekstu, pažljivo uzeti anamnestički podaci nam mogu pružiti dragocenu pomoć u diferencijalnoj dijagnozi SS.

#### LITERATURA:

1. Jonsson R, Bowman SJ, Gordon TP. Sjögren's syndrome. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. 15th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.1681-705.
2. Milić V. Procena dijagnostičke tačnosti ultrasonografije pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa primarnim Sjogrenovim sindromom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu, 2011.
3. Pflughelder SC. Differential diagnosis of dry eye conditions. Adv Dent Res 1996; 10:9-12.
4. Scoupoli FN, Dafni U, Ioannidis JPA. Clinical evolution and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. Semin Arthritis Rheum 2000; 29: 296-304.
5. Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. Curr Opin Oncol 1995; 7(5):415-20.
6. Bergdahl J, Bergdahl M. Environmental illness: evaluation of salivary flow, symptoms, diseases, medications and psychological factors. Acta Odontol Scand 2001;59:104-10.
7. Peterson CM, Leshner JL Jr, Davis LS. Dry eye syndrome in postmenopausal women. JAMA 2002;287(5):585-6.
8. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjögren' syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61:554-58.
9. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. Curr Opin Rheumatol 2005;17:447-55.
10. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, et al. SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C: a multicenter analyses of 137 cases. Medicine (Baltimore) 2005;84:81-9.
11. Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:683-697.
12. Williams FM, Cohen PR, Jumshy J, et al. Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome among human immunodeficiency virus-type 1-positive outpatients. Arthritis Rheum 1998;41:863.

13. Itescu S, Braneato LJ, Buxbaum J et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Annals of Internal Medicine* 1990;112:3-10.
14. Milić V, Petrović R, Boričić I, Radunović G, Jeremić P, Damjanov N. Histopatološko ispitivanje malih pljuvačnih žleza kod bolesnika sa primarnim Sjogrenovim sindromom i povezanost sa kliničkim i laboratorijskim pokazateljima bolesti. *Acta Rheumatologica Belgradensia* 2008 (1):95-96.
15. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, et al. Prevalence of Sjögren's like syndrome in a cohort of HIV-1 positive patients. Descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol* 1998;37:691.
16. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. Lessons from diseases mimicking Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:275-83.
17. Drosos AA, Voulgari PV, Psychos DN, Tsifetaki N, Bai M. Sicca syndrome in patients with sarcoidosis. *Rheumatol Int* 1999;18:177-180.
18. Ramos Casals, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Sarcoidosis or Sjögren's syndrome: Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;84:85-95.
19. Binder A, Madisson PJ, Skinner P, Kurtz A, Isenberg DA. Sjögren's syndrome: association with type-1 diabetes mellitus. *Br J Rheumatol* 1989;28:518-520.
20. Moss SE, Klein R, Klein BE Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-1268.
21. Kaltreider HB, Talal N. Bilateral parotid gland enlargement and hyperlipoproteinemia. *JAMA* 1969;210:2067-2070.
22. Izumi M, Hida A, Takagi Y, Kawabe Y, Eguchi K, Nakamura T. MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjögren's syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:829-834.
23. Gogel HK, Searles RP, Volpicelli NA et al. Primary amyloidosis presenting as Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1983;143:2325.
24. Milić V, Petrović R, Damjanov N. Suvo oko u reumatskim bolestima. *Acta Clinica* 2008;8 (2): 120-127.
25. Milic VD, Petrovic PP, Boricic IV, Radunovic GL, Pejnovic NN, Soldatovic I, Damjanov NS. Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. *Scand J Rheumatol* 2010; 39; 160-166.
26. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):882-91.
27. Pan HF, Ye DQ, Wang Q, et al. Clinical and laboratory profiles of systemic lupus erythematosus associated with Sjogren's syndrome in China: a study of 542 patients. *Clin Rheumatol* 2008; 27(3):339-43.
28. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goety J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:114-7.
29. Theander E, Jacobsson LTH. Features of systemic lupus erythematosus in patients with primary Sjogren's syndrome. A cross-sectional analysis of the 11 items of the SLE criteria and the levels of complement factors C3 and C4 in 100 primary Sjogren's syndrome. *Lupus* 2005;14(3):S231.
30. Satoh M, Yamagata H, Watanabe F, Nakayama S, Ogasawara T, Tojo T, et al. Development of anti-Sm and anti-DNA antibodies followed by clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman with long-standing Sjogren's syndrome. *Lupus* 1995;4:63-5.
31. Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssairat M, Kahn MF. Primary Sjogren syndrome preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus* 1995;4:23-7.
32. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjogren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35(5):246-55.

*S U M M A R Y*

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SJOGREN'S SYNDROME**

VERA MILIĆ

*Many common pathological conditions and disorders may cause ocular and oral dryness, the major symptoms of Sjogren's syndrome. Differential diagnosis of Sjogren's syndrome includes a broad spectrum of different diseases, including infectious and metabolic causes, the use of certain medications and the like. Differential diagnosis should consider other rheumatic diseases, such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis because of the similarity of clinical and serological features in the initial stage of the disease.*

*Words key: Sjogren's syndrome, differential diagnosis*

Institut za reumatologiju, Beograd

## INFEKCIJSKI ARTRITIS: ETIOLOGIJA, PATOGENEZA I PRINCIPI DIJAGNOSTIKE

VLADIMIR MIRČETIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Raznovrsni mikroorganizmi mogu prouzrokovati infektivni artritis. Najznačajniji su bakterijski infektivni artritis, u praksi najčešće označeni kao septički artritis. Gram pozitivni koki (najčešće *Staphylococcus aureus*) su uzrok bolesti kod 75-90% bolesnika sa septičkim artritisom. Među streptokokima, koji su uzročnici kod oko 20% bolesnika sa septičkim artritisom, najčešći je *Streptococcus pyogenes*, ređe pneumokok. Gram negativni bacili su uzročnici kod 10-20% bolesnika. To su često *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli*, ređe *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, ponekad *Haemophilus influenzae*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Hafnia* i *Streptobacillus moniliformis*. Mikoplazme i meningokoki takođe mogu izazvati septički artritis. Anaerobi su uzročnici kod 5-7% bolesnika sa septičkim artritisom. Kod oko 10% bolesnika sa negonokoknim septičkim artritisom postoji polimikrobna infekcija. *Borrelia burgdorferi* takođe izaziva infekcije zglobova. Akutni septički gonokokni artritis se pojavljuje kod 42-85% bolesnika sa diseminovanom gonokoknom infekcijom. Mikobakterije, spirohete i gljivice retko izazivaju infektivni artritis. Virusni artritis čiji je tok blaži, mogu izazvati virus rubeole, parvovirusi, virus mumpsa, virus varicela-zoster, arbovirusi, virusi hepatitisa B i C, HIV, ređe citomegalovirus, virus Coxsackie, echovirusi, adenovirusi i Epstein-Barrov virus. Artritis prouzrokovani parazitima su veoma retki. Mehanizmi patogeneze infektivnih artritisa zavise od faktora virulencije prouzrokovala (faktori adhezije za ćelije, faktori koji ih štite od fagocitoze ili im na drugi način omogućavaju preživljavanje u ćelijama, toksini i enzimi). Sažeto su prikazani principi mikrobiološke dijagnostike infektivnih artritisa: osnovni dijagnostički algoritam, izbor i uzimanje bolesničkog materijala, principi kultivacije, izolacije i identifikacije uzročnika.

**Ključne reči:** infektivni artritis, etiologija, patogeneza, dijagnostika

*Acta rheum Belgrad* 2010; 40 (1-2); 21-34

### 1. Uvod

Kontakt mikroorganizama i domaćina pokreće procese koji mogu imati različite rezultate, pri čemu jedan mikroorganizam može pokrenuti različite mehanizme patogeneze, a različiti mikroorganizmi mogu pokrenuti vrlo slične patogeneze procese (1,2,3). Mikroorganizam može, dospevši u zglob, prouzrokovati infektivni artritis, pri čemu se može kultivirati i izolovati iz sinovijske tečnosti i ispunjeni su Kochovi postulati, dok u drugim okolnostima mikroorganizmi mogu indukovati reaktivni artritis (ReA), imunski posredo-

vani sinovitis nastao posle infekcije udaljene od zgloba (urogenitalni trakt, gastrointestinalni trakt, respiratorni trakt). Pritom se u zglobu najčešće ne nalaze viabilni mikroorganizmi. Reaktivni artritis je autoimunska bolest jer su ispunjeni postulati koje su formulisali Witebsky i Rose, i nije ograničena samo na zglobove (4,5,6,7,8,9). Treba dobro razlikovati infektivni artritis i ReA (2), ali neki autori ukazuju i na mogućnost prelaska jednog od ovih stanja u drugo. Sumnja se i u umešanost mikroorganizama u etiologiju pojedinih sistemskih bolesti vezivnog tkiva i nekih drugih reumatskih bolesti.

## 2. Podela infekcijskih artritisa i pitanja terminologije

Infekcijski artritis prema etiologiji mogu biti bakterijski - obično označeni kao septički artritis (SA), gljivični, virusni i artritis izazvani parazitima. U literaturi se sreću veoma raznovrsni termini kojima se označava artritis prouzrokovan direktnim patogenim delovanjem mikroorganizama u zglobu, kada je infekcija prouzrokovana njihovim faktorima virulencije: infektivni artritis, infekcijski artritis, purulentni artritis, supurativni artritis, septički artritis. Zato se predlaže da terminologija bude što preciznija. Termin **infekcijski artritis** treba primenjivati samo ako su ispunjeni Kochovi postulati, kao što je već napomenuto (2). Termin **infekcijski artritis, purulentni artritis ili supurativni artritis** se koriste za artritis kod kojih bakterija može da poraste u kulturi zglobnog materijala. Termin **septički artritis** implicira ne samo da je artritis supurativan, već da su se posle primarne infekcije žive bakterije diseminovale i stigle u zglob, izazivajući infekciju u njemu (2).

## 3. Bakterijski artritis

U ovom odeljku je reč o bakterijskim infekcijskim artritima, tj. septičkim artritima koji mogu imati akutni, subakutni, a nekad i hronični tok, dok su gljivični artritis, parazitima izazvani artritis i virusni artritis prezentovani u odeljcima 4 i 5.

### 3.1. Faktori rizika

Opasnost od pojave bakterijskog artritisa povećavaju defekti fagocitne funkcije, defekti sistema komplementa, bakterijemija, maligniteti, imunosupresivna terapija, glikokortikoidna terapija, dijabetes, leukemija, hipogamaglobulinemija, intravenska primena lekova, operacije zgloba sa ugradnjom proteza, hronični artritis (npr. artritis kod bolesnika sa reumatoidnim artritom /RA/ gde je incidencija SA deset puta veća od one u opštoj populaciji, degenera-

tivne zglobne promene), ciroza jetre i bubrežne bolesti (10,11). Faktori rizika pojave diseminovane gonokokne infekcije (DGI) kod koje se razvija gonokokni SA su kasna dijagnoza, defeciti sistema komplementa, sistemski eritemski lupus, menstruacija, trudnoća, puerperijum i homoseksualnost. Mikroorganizmi dospevaju u zglobove najčešće hematogenim putem, tokom bakterijemijskih epizoda pri raznim infekcijama (11). Ponekad ulaze u zglob posle traume sa penetracijom, posle traume bez penetracije i retko prilikom punkcije zgloba. Mogućno je i širenje infekcije sa kosti na zglob, naročito kod dece (10,11). Kada se mikroorganizmi nađu u zglobu u kojem se razmnožavaju lučeći raznovrsne produkte i izazivajući inflamaciju, nastaje SA. Ima izveštaja o etiološkoj ulozi velikog broja različitih mikroorganizama, pa bi u principu svaki mikroorganizam pod određenim uslovima mogao prouzrokovati SA (11).

### 3.2. Pregled bakterijskih artritisa prema uzročnicima: učestalost i osnovne karakteristike

Uobičajeno je da se, s obzirom na uzročnike, pravi gruba podela bakterijskih artritisa na negonokokne i gonokokne.

#### 3.2.1. Nagonokokni septički artritis i njihovi uzročnici

**Gram pozitivni koki** su prouzrokovatori bolesti kod 75-80%, po nekima kod 90% odraslih osoba sa negonokoknim SA (1,12,13,14). Među njima je najčešći *Staphylococcus aureus*, koji je po nekim autorima uzročnik kod 80% bolesnika (15). On prouzrokuje SA naročito kod bolesnika sa RA i bolesnika sa dijabetesom. Kod 40% bolesnika sa SA prouzrokovanim ovim mikroorganizmom, u pitanju su meticilin rezistentni sojevi *S. aureus* (MRSA) (15). Po učestalosti slede streptokoki, koji su uzročnici kod oko 20% bolesnika, pri čemu je najčešće u pitanju *Streptococcus pyogenes*, naročito kod bolesnika sa autoimunskim bolestima, hroničnim infekcijama kože i kod trauma. Ređi etio-

loški faktori su drugi streptokoki, navedeni sledećim redom prema opadajućoj učestalosti: streptokoki grupe B, C i G - posebno kod bolesnika sa oslabljenim imunitetom, dijabetesom, malignitetima i teškim urogenitalnim infekcijama (11,12). Septički artritis odraslih osoba prouzrokovan streptokokima grupe B je težak ako postoji dijabetes, ili ako je zahvaćen zglobovi kuka sa ugrađenom protezom (12). Pneumokoki su ređe zastupljeni. Prema jednoj velikoj studiji, SA se pojavio kod 156 od 2407 (6%) bolesnika sa pneumokoknom infekcijom (16).

**Gram negativni bacili** su, prema raznim autorima, uzročnici kod 15-20%, 10-20%, 10-15% odnosno 9-20% bolesnika sa SA (11,12,17). Među njima su najčešći *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli* (11), dok su *Proteus spp.* i *Morganella morganii* ređi. Kod bolesnika koji intravenski uzimaju drogu, bolesnika čiji je imunitet oslabljen i kod vrlo starih osoba, SA je obično prouzrokovan Gram negativnim bacilima, od kojih su najčešći *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*. Ponekad su uzročnici i *salmonelle* (12). Kod starih osoba se razvija i SA izazvan proteusom (*Proteus mirabilis*), a retko su u pitanju *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae*, *yersinije*, *Escherichia coli*, *Brucella spp.* i *Serratia spp.* Kod takvih osoba je tok bolesti atipičan, hroničan i inflamacija je manje izražena (18,19). *Klebsijela* je kod odraslih retko uzročnik SA, i većina bolesnika sa SA prouzrokovanim *klebsijelom* su deca (15). Faktori rizika koji povećavaju verovatnoću pojave SA prouzrokovano *klebsijelama* su urinarne infekcije, maligniteti, deku-bitusne rane, oštećenja zglobova i ekstremna starosna doba (15). Kod 10% infekcija izazvanih *salmonelama* razvija se bakterijemija, *salmonelle* mogu dospeti u bilo koji organ, a SA ili osteomijelitis se razvijaju kod 5% bolesnika (20). Septički artritis mogu se razviti i tokom dijareje prouzrokovane šigelama (*Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae*) i kampilobakterom (*Campylobacter jejuni*), a ređe je uzročnik *Streptobacillus moniliformis* koji izaziva migratorni poliartritis (11). Kod 36% bolesnika inficiranih *brucelama*, razvija se artritis (21),

ali je on ređe septičke prirode. Prema velikoj studiji koju je sproveo Gotuzzo sa saradnicima, većina bruceloznih artritisa su bili ReA (22). Bakterije roda *Campylobacter* su Gram negativni bacili koji prvenstveno izazivaju gastroenteritis, akutni ileitis, jejunitis i apendicitis, ali i septikemiju sa pojavom SA, meningitisa ili karditisa (23,24). Značajan je i u etiologiji ReA. Ponekad je SA prouzrokovan i od *Hafnia spp* (25,26). *Gardnerella vaginalis* izuzetno može izazvati SA (27).

**Lajmska boreliozna** je multisistemsko infekcijsko oboljenje iz grupe zoonoza (28). *Borrelia burgdorferi sensu lato* podrazumeva: a) *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, b) *Borrelia garinii* i c) *Borrelia azfeli*. U SAD je kao uzročnik ove bolesti opisana samo *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, a u Evropi sve tri navedene varijante (29). *Borrelia burgdorferi* je Gram negativna bakterija spiralnog oblika i pokretna, jer poseduje flagele. Primarno je ekstracelularni parazit a retko i intracelularni, jer može da prođe u fibroblaste, makrofage i epitelne ćelije (28,30). Boreliju na čoveka prenose zaraženi krpelji (28). Infekcija može zahvatiti zglobove, a prema nekim autorima bolest je u njenoj kasnoj fazi, moguće shvatiti kao ReA (31,32).

Gram negativni kok *Neisseria meningitidis* ređe prouzrokuje negonokokni SA. Postoji korelacija deficita nekih komponenti sistema komplementa sa češćom pojavom meningokokcemije (33). Kod 10-20% bolesnika sa meningokoknim artritisom u pitanju je SA, a češće je to sterilni postinfekcijski meningokokni artritis.

**Mikoplazme** ređe mogu prouzrokovati SA (34,35,36,37,38), i češće se povezuju sa ReA. *Mycoplasma hominis* izaziva akutni septički monoartritis kolena ili kuka, i radi se o ređim, pojedinačnim slučajevima, naročito tokom puerperalne febrilnosti, kod osoba sa infekcijama posle traume, kao i kod infekcija osoba sa zglobnim protezama (34,35,36,37,38,39,40,41). *Mycoplasma genitalium*, zajedno sa *Mycoplasma pneumoniae* nađena je u zglobovima bolesnika sa poliartritisom koji se razvio posle pneumonije (42). Monoartritis ili oligoartritis prouzro-



kovan mikoplazmom češće se može pojaviti kod dece i bolesnika sa oslabljenim imunitetom, naročito kod bolesnika sa agamaglobulinemijom.

**Anaerobi** prouzrokuju 5-7% septičkih artritisa, uglavnom kod dijabetičara i bolesnika sa ugrađenim zglobnim protezama (11). To su obično Gram negativni bacil *Bacteroides fragilis*, Gram pozitivni kokobacil *Propionbacterium acnes* i razni Gram pozitivni anaerobni koki (12). *Propionbacterium acnes* nađen je u sinoviji i izaziva sinovitis, akne, pustulozu, hiperostozu i osteitis (SAPHO) (1,43), pri čemu nije jasno da li je u pitanju SA ili ReA (1). Ima autora koji smatraju da *Propionbacterium acnes* izaziva ReA (1, 31, 43, 44).

Kod oko 10% bolesnika sa negonokoknim septičkim artritismom u pitanju je polimikrobna infekcija (11).

**Tuberkulozni artritis** je ređi. Ta etiologija ipak mora da se uzme u obzir, posebno kod bolesnika sa hroničnim monoartritismom ili oligoartritismom velikih zglobova. Ovaj artritis ima subakutan ili hroničan tok. Kod 1% obolelih od tuberkuloze, Kochov bacil se hematogeno širi do lokomotornog sistema. Od zglobova su najčešće zahvaćeni kuk i koleno, ali je mnogo češće zahvaćen kičmeni stub (17).

**Sifilitični artritis** je ređi. Zglobovi mogu biti zahvaćeni u ma kojem stadijumu sifilisa. U stečenom luesu se mogu, u toku primarnog, kao i sekundarnog stadijuma, pojaviti artralgijske i artritisi koji su prolazni, dok se u tercijarnom stadijumu može pojaviti gumozni artritis. Ako se artritis razvije u ranom sifilisu, to je najčešće poliartritis koji se obično pojavi tokom 3-12 nedelje bolesti (45). Ponekad se u sifilisu pojavljuje i monoartritis (46). U kongenitalnom sifilisu se pojavljuje i akutni osteohondritis, a njegova poznata manifestacija (između šeste i šesnaeste godine života) su Cluttonovi zglobovi (17)

### 3.2.2. Gonokokni septički artritis

*Neisseria gonorrhoeae* takođe izaziva SA. Ona je u SAD, za razliku od Evrope, čest uzročnik SA (11). Kod 0,5- 3% bolesnika sa gonore-

jom, gonokok može sa mesta primarne infekcije sluzokože da uđe u krvotok i prouzrokuje diseminovanu gonokoknu infekciju (DGI). Akutni septički gonokokni artritis se pojavljuje kod 42-85% bolesnika sa DGI (11). Diseminovana gonokokna infekcija se u 60% slučajeva manifestuje kao artritis-dermatitis sindrom (migratorni poliartritis, tenosinovitis i kožne promene) koji se kod 30-40% bolesnika povlači, a kod ostalih prelazi u gonokokni SA jednog ili više zglobova. Ove dve kliničke prezentacije su verovatno faze u kontinuiranom toku bolesti.

## 4. Gljivični artritis

Zahvatanje zglobova i kostiju posle gljivične infekcije se retko viđa, mada je zabeležena veća incidencija infekcija patogenim i oportunističkim gljivicama kod bolesnika sa oslabljenim imunitetom. Uzročnici mogu biti *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus*, *Candida albicans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporotrix Schenckii* i *Aspergillus spp.* U sistemskim mikozama može se, retko, razviti akutni gljivični artritis koji je prolazan, a ponekad i hronični gljivični artritis (17). Uzročnici stižu u zglobove hematogenim putem. Kada se radi o hroničnim infekcijama, dijagnoza se postavlja kasno.

## 5. Artritis prouzrokovan parazitima

Ovi artritisi su veoma retki. Češće su promene u samim kostima (kod ehinokokoze i toksoplazmoze), i promene u mišićima (kod trihineloze i toksoplazmoze).

## 6. Virusni artritisi

Virusni artritisi su benigni, uglavnom se pojavljuju na početku kliničkih manifestacija virusne infekcije, ili već u prodromalnom stadijumu, inflamacija je manje izražena nego kod bakterijskih artritisa i ne traje dugo (17). Mnogi virusi manifestuju tropizam prema zglobovima. Najvažnije virusne infekcije sa pojavom

artritisa su izazvane virusom rubeole, parvovirusima, ponekad virusom mumpsa, arbovirusima, ali sve češće i HIV-om, koji deluje direktno artritogeno, ali disponira i za razvoj infekcija izazvanih drugim artritogenim mikroorganizmima (47). U toku virusnog hepatitisa B i virusnog hepatitisa A, opisani su akutni, i mnogo ređe hronični artritis i vaskulitis. Pri infekciji virusom hepatitisa C može se razviti hronični simetrični artritis malih i velikih zglobova, sa pojavom reumatoidnog faktora. Niz drugih virusa, npr. citomegalovirus, virus Coxsackie, virus herpes zoster, echovirusi i adenovirusi, ređe izaziva artralgiiju i poliartritis. Ponekad je artritis izazvan i Epstein-Barrovim virusom (48).

## 7. Mehanizmi patogeneze infekcijskih artritisa

Veliki broj infektivnih agensa raznih vrsta može prouzrokovati infekcijski artritis, pa na ovom mestu nije moguće prikazati mehanizme delovanja svih takvih mikroorganizama. Prikazani su samo mehanizmi delovanja **bakterija** koje su najčešći prouzrokovaci infekcijskog artritisa. Razvoj infekcije u zglobu zavisi od međudnosa tropizma bakterije za zglob i virulencije bakterije s jedne, i otpornosti ili osetljivosti domaćina s druge strane (11).

*Staphylococcus aureus* ima na svojoj površini različite molekule, označene skraćenicom MSCRAMMs (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules), koji prepoznaju adhezivne molekule matriksa i tako učestvuju u adherenciji bakterija u zglobu, što je preduslov njihovog zadržavanja u zglobu i razvoja infekcije (11). Ovi molekuli su značajni faktori virulencije ne samo stafilokoka, već i streptokoka. Za razvoj infekcije u zglobu značajni su i proteini domaćinovog matriksa, tj. adherentni proteini fibronektin, laminin, elastin, kolagen, kao i hijaluronska kiselina. Možda najveći značaj za virulenciju i kolonizaciju stafilokoka u zglobu imaju stafilokokni proteini koji vezuju fibronektin (straphylococcal fibronectin binding

protein A i straphylococcal fibronectin binding protein B, / FbpA i FbpB / ) (11), koji su bakterijski adhezini. Stafilokok ima i receptore koji vezuju laminin (laminin binding protein), laktoferin (lacotoferin binding protein) i transferin (transferin binding protein). Pri povredi zgloba povećana je sinteza proteina ekstracelularnog matriksa (fibronektin i ostali molekuli) koji potpomažu reparaciju, ali se bakterije vezuju za te proteine što pogoduje razvoju infekcije. Adhezija *Staphylococcus aureus* na endotelne ćelije zavisna od FbpA i FbpB, doprinosi ulasku bakterija u ćelije. Tim ulaskom stafilokok izbegava dejstvo lekova i imunoloških odbrambenih mehanizama, a osim toga tada može indukovati apoptozu, što pogoršava lezije (11). Takozvani stafilokokni protein sličan superantigenu (Staphylococcal Superantigen-Like protein 7 /SSL7/ ), vezuje komponentu komplementa C5, i tako inhibiše baktericidnu aktivnost čovečjeg seruma posredovanu komplementom (49). Stafilokokni protein Sbi (Staphylococcus aureus binder of IgG) građen od 436 aminokiselinske rezidue, stvara i luči *Staphylococcus aureus*, a nalazi se i na površini ove bakterije. Može da vezuje čovečji IgG, kao i  $\beta$ 2GpI. Ekstracelularni region ovog proteina, označen kao Sbi-E, ima 4 globularna domena i 2 domena koji vezuju imunoglobuline (domeni I i II), kao i 2 nova domena ( III i IV). Kompleks Sbi-III-IV kao i sam Sbi-IV mogu da vezuju C3, dok Sbi-E i Sbi-III-IV aktivišu komplement alternativnim putem (49). Molekul Sbi reaguje kako sa C3b, tako i sa C4d i faktorom H, pa se stvara kompleks Sbi-C3-faktor H. Na ovaj način Sbi deluje kao moćan inhibitor komplementa i koči lizu ćelija posredovanu komplementom aktivnim alternativnim putem. Na opisani način Sbi izaziva neefektivnu potrošnju komplementa i time pomaže stafilokokima da izbegnu njegovo delovanje (49). Molekuli Sbi I i Sbi II vezuju IgG, čime blokiraju Fc receptorima posredovanu fagocitozu. Molekul Sbi takođe blokira vezivanje C1q i sledstvenu aktivaciju komplementa klasičnim putem (50). Stafilokokni protein sličan superantigenu SSL7 vezuje C5 i tako inhibiše baktericidnu

aktivnost čovečjeg seruma posredovanu komplementom (49). Stafilokokni protein A, (SpA) iz ćelijskog zida stafilokoka, vezuje Fc fragmente imunoglobulina G, a reaguje i sa njegovim Fab fragmentom, i deluje kao superantigen na limfocite B (49). Vezujući se sa Fc fragmentom molekula IgG, ovaj protein sprečava njegovu interakciju sa Fc receptorima na neutrofilima. Stafilokinaza (SAK) vezuje i aktivira plazminogen vezan na površinama, pa se ovaj pretara u plazmin, što olakšava invaziju bakterija u tkiva. Pored toga, SAK deluje i antiopsonično (50).

Faktori virulencije **piogenog streptokoka** (*Streptococcus pyogenes*, beta hemolitični streptokok grupe A) su kapsularne komponente koje deluju antifagocitno, proteini M, T i R, streptokokni pirogeni toksini koji indukuju sintezu TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6, hijaluronidaza koja je faktor invazivnosti, tzv. Opacity Factor i streptolizin O koji deluje kao toksin i indukuje sintezu TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6. Ovaj streptokok stvara više proteaza koje direktno cepaju IgG. Tako endoglikozidaza (EndoS) iz *Streptococcus pyogenes*, cepa glikan u CH2 domenu molekula IgG. Takođe, IgG degradirajući enzim (IdeS ili Mac-1) i streptokokni pirogeni egzotoksin B (SpeB) iz *Streptococcus pyogenes*, cepaju IgG.

Faktori virulencije **pneumokoka** (*Streptococcus pneumoniae*) su kapsula, pneumokokni površinski adhezini A (Pneumococcal surface adhesin A /PsaA/) koji je lipoprotein od 37 kDa, ćelijski zid, C-polisaharid koji generiše inflamatorne medijatore, protein koji vezuje holin (Choline binding protein A /CbpA/) koji je adhezini, pneumokokni površinski protein A (Pneumococcal surface protein A, tj. PspA) - specifičan receptor za laktoferin, kao i pneumokokni površinski protein C (Pneumococcal surface protein C, tj. PspC) koji vezuje C3 i sekretorne IgA. Tu spadaju i hijaluronidaza, koja degradirajući vezivno tkivo olakšava invaziju pneumokoka, neuraminidaza koja olakšava ispoljavanje receptora za pneumokokne adhezine, enolaza, pneumolizin od 52,6 kDa koji stimuliše monocite da pojačano stvaraju IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$ , povećava ekspresiju IL-6, lizira ćelije i aktivira kom-

plement, kao i autolizin koji degradira ćelijski zid pneumokoka, što je praćeno oslobađanjem proinflamatornih produkata (51, 52).

**Proteus** ima više faktora virulencije. To su ureaza, hemolizin i faktori adhezije. Ureaza hidrolizuje ureu što je praćeno oslobađanjem toksičnog amonijaka. Hemolizin proteusa deluje citotoksično, a adhezija proteusa za epitel se vrši preko njegovih fimbrija (53).

Faktori virulencije **ešerihija** su adhezini (P fimbrije, manoza-rezistentni adhezini, fimbrije tipa 1), sistem aerobaktina, hemolizin, K kapsula (54) i lipopolisaharidni endotoksin.

Za virulenciju **klebsijele** bitni su receptori njenog ćelijskog zida koji joj omogućavaju pričvršćivanje za ćelije domaćina (najvažnije su fimbrije koje omogućavaju adheriranje bakterija), polisaharidna kapsula koja štiti bakterije od fagocitoze i endotoksin (55).

Faktori virulencije **pseudomonasa** su endotoksin, egzotoksin A, sluzava ovojnica kao antifagocitni faktor, proteaze, elastaze i fosfolipaza.

Faktori virulencije **salmonela** su flagele, fimbrije, superoksid dismutaza, transporteri gvožđa (56) i molekuli SPI-2 i SpiC, a ima dokaza da neki plazmidi uslovljavaju virulenciju salmonela (57). *Salmonella typhimurium* inficira makrofage u kojima molekul SPI-2 aktivira MAPK (Mitogen-Activated Kinase signaling Protein), što dovodi do ekspresije supresora citokinskog signalisanja. U makrofagima, faktor SpiC, značajan za ekspresiju flagelina, koči fuziju fagozoma koji sadrže salmonele, sa lizozomima i endozomima, a takođe stimuliše stvaranje IL-10 i PgE<sub>2</sub> koji blokiraju funkcije makrofaga. Tako salmonele preživljavaju u makrofagima (58). Salmonele perzistiraju u limfnim žlezdama ili crevnoj sluzokoži, a u ranoj fazi infekcije mogu se dokazati u monocitima periferne krvi. U zglobove dospevaju preko monocita (20).

**Haemophilus influenzae**, ima 7 tipova identifikovanih na osnovu kapsularnog polisaharida. Tip b (*Hemophilus influenzae b*, Hib) je najznačajniji, jer izaziva meningitis i infekcije na drugim mestima u organizmu. Kapsularne komponente Hib prodiru u epitel nazofarinksa,

odakle preko kapilara dospevaju u krvotok i šire se po organizmu gde mogu izazvati i SA.

**Brucele** su intracelularni infektivni agensi (59). Ciklični  $\beta$ -1,2 glukani (C $\beta$ G) brucele, član grupe osmoregulisanih periplazmatskih glukana (OPGs), sprečava fuziju fagozoma i lizozoma u ćelijama domaćina, tako da brucele preživljavaju u ćeliji i stižu u ednoplazmatsku mrežu. Fuzija fagozoma sa brucelama s jedne, i ednoplazmatske mreže s druge strane, omogućena je delovanjem tzv. IV tipa sekretornog sistema brucele (60). Protein VirB koji pripada tom sistemu, značajan je faktor virulencije. Lipopolisaharidi brucele pojačava otpornost brucele i moduliraju imunski odgovor domaćina (61).

**Lajmska bolest** ima fazu *lokalizovane infekcije*, fazu *diseminovane infekcije* i fazu *perzistirajuće infekcije* sa hroničnim tokom, promenama kože, zglobova i neurološkim lezijama. Oko 60% nelečenih bolesnika ima artritis jednog ili više zglobova, pri čemu su najčešće zahvaćeni veliki zglobovi - obično kolena. Taj artritis može trajati nekoliko meseci (28). U zglobovima je sinovija hiperplastična, sa infiltracijom mononuklearnim ćelijama, gde prevladavaju CD4<sup>+</sup> limfociti (28). Kod 8-10% bolesnika koji nisu lečeni u ranoj fazi, razvijaju se hronični artritis i miozitis. Kod bolesnika sa antigenom HLA-DR4 veća je verovatnoća da će se razviti hronični artritis (28). *Borrelia burgdorferi* je i okidač razvoja autoimunske bolesti, pa se smatra mogućim uzročnikom ReA (31,32). Većina proteina spoljne opne *Borrelia burgdorferi* su lipoproteini. Kodirani su genomom borelije, ali i genima njenih plazmida. Imunodominantni, specijes specifični lipoproteini Osp A od 30 kDa, Osp B od 34-36 kDa i Osp C od 21 kDa (skraćeni termini Outer surface proteins A, B ili C), kodirani su plazmidom. Lipoproteini OspA i OspB kodirani su u susednim paralognim genima koji pripadaju linearnom plazmidu lp54 (62). Borelijski lipoproteini ćelijske opne deluju kao moćni imunomodulatori koji dovode do pojačanog stvaranja TNF $\alpha$ , IL-6, proinflammatory prostaglandina, tromboksan i leukotriena. Lipoproteini su značajni za inflamatorno

signalisanje molekula Toll-like receptora koje aktiviraju (63). Lipoproteini aktiviraju i kaspaze, potencirajući apoptozu. U hroničnoj fazi bolesti, unakrsno reaktivni limfociti T reaguju na borelijski OspA i na antigene domaćina, posebno na molekul CD11a (31). Lipopolisaharidi borelije imaju važnu ulogu u patogenezi Lajmske bolesti jer deluju mitogeno na limfocite, stimulišu makrofage da stvaraju IL-1 (64) i oslobađaju IL-1 iz makrofaga. Pod dejstvom IL-1, hondrociti oslobađaju PGE<sub>2</sub> i kolagenazu, stimulišući tako inflamaciju. Interleukin-1 povećava vaskularnu permeabilnost, olakšavajući prodor borelija u likvor. Iz ćelija se takođe oslobađaju IL-6 i TNF $\alpha$  koji deluju proinflammatory, a učestvuju i u razvoju hroničnih neuroloških promena (30). Borelije stimulišu i sintezu adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama, kao i sintezu IL-8 i MCP (Macrophage Hemoattractant Protein) (28). Značajni su i proteini ove borelije koji nisu species specifični, ali su imunogeni (flagelin od 41 kDa i protein hsp 60) (30). Potencijalno su značajni i flagelarni protein od 93 kDa, antigen pc od 22 kDa, kao i stres proteini od 70, 90 i 30 kDa. U patogenezi, fagocitoza borelija je otežana, kao i ubijanje borelija u fagozomima. One mogu preživeti u nekim ćelijama gde nisu pristupačne imunološkim odbrambenim mehanizmima domaćina (28). Molekulska mimikrija borelije i neuronskih antigena prouzrokuje neurološke lezije. Flagelarni antigeni reaguju unakrsno sa epitopima na aksonima i epitopima na sinovijalnim ćelijama. Limfociti B u zglobovima bolesnika su hiperaktivni i u zglobovima stvaraju antiborelijska antitela. Antitela su specifična za antigene od 41 kDa, 31 kDa, 34 kDa, 66 kDa, 39 kDa, 66 kDa i 93kDa. Antitela na borelijski protein hsp 60 reaguju i sa proteoglikanima globalnih raskavica. Tokom prvih 3 do 6 nedelja bolesti stvaraju se antitela klase IgM specifična za antigene od 41 kDa, 21 kDa, Osp C i hsp 60, dok se antitela na ostale antigene stvaraju u hroničnoj fazi bolesti (65). Dok je u početku bolesti imunski odgovor donekle suprimisan, posle nekoliko nedelja nastaje hiperaktivnost ćelija B, sa povećanjem koncentracija IgM i cirkulišućih imunskih kompleksa,

krioglobulina, a ponekad i pojavom antinukleusnih antitela, reumatoidnog faktora i antikardiolipinskih antitela u malom titru (65). Antitela klase IgG specifična za antigen Osp-A ukazuju da će antibiotska terapija biti manje efikasna. Bolest je takođe refraktarnija na terapiju antibioticima kod osoba sa alelom HLA-DRB1\*0401. Kod DR4 i/ili DR2 pozitivnih osoba, postoji tendencija ka hroničnom toku bolesti (30).

Faktori virulencije **meningokoka** su lipooligosaharid (LOS) u spoljnoj membrani, odgovoran za toksične efekte meningokoka, kao i meningokokna IgA<sub>1</sub> proteaza koja razlaže antitela klase IgA, oštećujući lokalni imunitet - čime obezbeđuje adherenciju ovih bakterija za ćelije domaćina.

**Mikoplazme** nemaju ćelijski zid već troslojnu opnu, i nemaju tipične primarne faktore virulencije (toksine, citolizine i invazine). *Mycoplasma pneumoniae* poseduje polarno postavljenu organelu za citoadherenciju, koja orijentira vezivanje ovog mikroorganizma za ćelije domaćina. Na vrhu te organele koncentrisani su adhezini. Za adheziju je posebno značajan protein P1. Faktori virulencije mikoplazme su i toksični produkti metabolizma. *Mycoplasma pneumoniae*, zahvaljujući svojim enzimima proizvodi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i superoksid radikale koji deluju toksično. Vodonik peroksid se stvara dejstvom enzima GlpO (L- $\alpha$ -glicerolfosfat oksidaze (66). *Mycoplasma pneumoniae* preživljava intracelularno, i tako izbegava delovanje imunoloških mehanizama. Ukazuje se i na delovanje kompleksa antigen-antitelo koji se deponuju u zglobu (34).

**Gonokok** stvara brojne faktore virulencije. Početno pričvršćivanje gonokoka za sluzokožu, bitno za inicijaciju infekcije, omogućavaju pilusi (fimbrije) na površini gonokoka. Za virulenciju su značajni proteini spoljne opne gonokoka protein I i protein II (11). Protein I ima dve varijante: protein I A i protein I B. Prva je karakteristična za loze gonokoka koje izazivaju lokalizovane infekcije sluzokože, a druga za one koji izazivaju DGI, i koje su otporne na odbrambene serumske faktore. Protein I A vezuje se za faktor H, čime se inaktiviše kompo-

nenta komplementa C3b, što smanjuje efikasnost sistema komplementa. Protein I A takođe sprečava fuziju fagozoma i lizozoma u polimorfonuklearnim leukocitima i smanjuje „oksidativni prasak“, pa na taj način gonokoki preživljavaju u ćelijama (11). Protein II (Opa), saraduje sa pilusima u intimnijem pričvršćivanju gonokoka za ćelije, a vezuje se i sa lipooligosaharidima (LOS) na površinama susednih gonokoka, čime se bakterijske ćelije međusobno povezuju, pa tako nastaju mikrokolonije koje se pričvršćuju za epitelne ćelije domaćina. Lipooligosaharid ima svojstva endotoksina i odgovoran je za lezije sinovije. Gonokokni LOS se kovalentno vezuje i sa sijalinskom kiselinom domaćina, što omogućava da se gonokoki obaviju domaćinovim proteinima, čime se izbegava aktivacija komplementa. Kolonizaciju gonokoka u tkivu potpomaže i njihov enzim IgA proteaza (11).

## 8. Principi dijagnostike infektivnih artritisa

Dijagnoza septičkog artritisa se može postaviti na osnovu kombinacije kliničkih i laboratorijskih podataka, pri čemu je mikrobiološka dijagnostika jedan od ključnih elemenata (12). Febrilnost, slabost, artralgiya i sinovitis, otečen i topao zglob, uz prisustvo poznatih faktora rizika, pobuđuju sumnju da se radi o septičkom artritisu.

U perifernoj krvi deca sa SA povećan je broj leukocita, dok kod odraslih on može biti i normalan. Povišen je CRP u cirkulaciji, a sedimentacija eritrocita je ubrzana (11). Kod gonokoknog SA radi se o odraslim osobama sa hroničnim bolestima (dijabetes, osteoartroza, RA), ili su u pitanju novorođenčad. Obično je zahvaćen jedan zglob (kod 80-90% bolesnika postoji monoartritis), ili postoji oligoartritis (11,12). Najčešće su zahvaćeni koleno ili kuk, a zatim rame i skočni zglob (11). Kod gonokoknih SA, obično se radi o mlađim odraslim, seksualno aktivnim osobama sa poliartritisom. Kod svakog artritisa nejasne etiologije treba pomišljati i na SA, pa se rutinski vrši pregled sinovijske tečnosti. Pri sumnji na SA obavezna je

punkcija zgloba. Ako se radi o septičkom artritisu, sinovijska tečnost je mutna i smanjene viskoznosti. Postoji preko 50 000 ćelijskih elemenata u mililitru, pri čemu su preko 90% tih ćelija polimorfonuklearni leukociti (11,12). Kod kristalnih artritisa takođe može biti preko 50 000 ćelija u mililitru sinovijske tečnosti, ali se i tu može razviti SA (11). U sinovijskoj tečnosti bolesnika sa SA je snižena koncentracija glikoze, a povišena koncentracija laktata (12). Te su vrednosti kod virusnih artritisa normalne (11).

U cilju potvrde da se radi o SA, vrše se *specifična mikrobiološka ispitivanja* kojima se dokazuje prisustvo određenih mikroorganizama, tj. postavlja se mikrobiološka dijagnoza. Mikrobiološka ispitivanja podrazumevaju **kultivisanje, izolovanje i identifikaciju** mikroorganizama iz zglobova, sa mesta njihovog mogućeg ulaska u organizam, iz cirkulacije, ili sa drugih mesta u organizmu. Ta se ispitivanja vrše i kasnije, tokom praćenja bolesnika. Sinovijska tečnost se hitno šalje u laboratoriju i odmah se pravi preparat koji se oboji po Gramu i mikroskopira. Sinovijska tečnost se odmah zasejava na odgovarajuće hranljive podloge i mikroorganizmi se kultiviraju pod aerobnim i anaerobnim uslovima. Sledi izolacija mikroorganizma i standardna mikrobiološka identifikacija uzročnika ispitivanjem njihove morfologije, biohemijskim i/ili serološkim metodima. Iden-

tifikacija svakog od mikroorganizama koji dolaze u obzir, podrazumeva veoma specifična ispitivanja i mikrobiološke tehnike. Redosled tih postupaka zavisi od toga na koji se mikroorganizam sumnja. Tehnički opis samih metoda izlazio bi iz okvira ovog rada. Kada se mikroorganizmi identifikuju, ispituje se njihova osetljivost na antibiotike. Ispituju se i druge vrste bolesničkih materijala. Najčešće su to, pored sinovijske tečnosti, krv, urin, uretralni bris, bris guše, sputum i stolica bolesnika. Hemokultura je značajna pri nejasnim febrilnim stanjima, bilo da se radi o SA, infekcijama u toku različitih reumatskih bolesti, bilo da je u pitanju diferencijalna dijagnoza prema određenim infektivnim bolestima. Uretralni bris se ispituje prvenstveno u cilju dijagnostikovanja gonokoknog septičkog artritisa i hlamidija.

Definitivna dijagnoza SA se može postaviti samo ako se u preparatu obojenom po Gramu vide bakterije, ili ako je rezultat kulture materijala iz zgloba pozitivan. Nalaz bakterija u obojenom preparatu ukazuje na SA, a omogućava i da se vidi da li je reč o Gram pozitivnim ili Gram negativnim uzročnicima (11). Nalaz bakterija u preparatu obojenom po Gramu je pozitivan kod 71% bolesnika sa SA prouzrokovanim Gram pozitivnim bakterijama, i kod 40-50% bolesnika sa SA koji je prouzrokovan Gram negativnim bakterijama. Kultura sinovij-

**Tabela 1.** Učestalosti bakterioloških nalaza kod septičkih artritisa

Oboljenja	ispitivanje sinovijske tečnosti		hemokultura	autori
	% pozitivnih. kultura	direktni obojeni preparati: % pozitivnih nalaza	% pozitivnih rezultata	
Nagonokokni septički artritis	90	50	50-70	Cuchacovich (1)
	70-90	-	50	Goldenberg (13)
	90	50	-	Ryan (14)
Gonokokni septički artritis	50	25	-	Cuchacovich (1)
	10-50	25	10	Goldenberg (13)
	-	25	-	Garcia de la Torre (12)

ske tečnosti je pozitivna kod 70-90% bolesnika sa negonokoknim SA, i kod 50% bolesnika sa gonokoknim SA. Kod 50% bolesnika sa gonokoknim SA, pozitivni su i rezultati kulture materijala sa zahvaćenih sluzokoža (rektuma, uretre ili cerviksa). Što se tiče hemokulture, pokazalo se da je kod 10% bolesnika sa SA ona bila jedini način da se potvrdi dijagnoza SA (11,12). U tabeli 1 prikazane su učestalosti pozitivnih nalaza pri mikrobiološkom ispitivanju sinovijske tečnosti i krvi bolesnika sa negonokoknim i gonokoknim SA, prema raznim autorima. Pozitivni rezultati kultivacije sinovijske tečnosti češći su od pozitivnih rezultata hemokulture, kao i od pozitivnih nalaza na obojenim preparatima sinovijske tečnosti.

Za mikrobiološku dijagnozu **gljivičnih infekcija** zglobova neophodna je kultivacija, izolacija i identifikacija gljivica iz sinovijske tečnosti ili tkiva, kao i direktno otkrivanje micelijuma u sinovijskoj tečnosti, što je u domenu specijalizovanih laboratorija. Vršiti se i biopsija sinovije i u materijalu se dokazuju gljivice. U hroničnom gljivičnom artritisu, gljivice se u tkivu vizualizuju bojenjem po Grocott-Gomori (koriste se metenamin srebrno ili heksamino srebrno i light green, kada se gljivice boje tamno braon, a pozadina je blede zelena). Korisno je i bojenje tkiva po Gridley-u (koriste se Schiffov reagens, fuksin aldehid i metanil žuto). Gljivice se tada oboje purpurno, a pozadina žuto. Materijal se kultivira na posebnim mikološkim hranljivim podlogama.

Za laboratorijsku dijagnostiku **artritisa izazvanih virusima**, značajno je da u sinovijskoj tečnosti dominiraju mononuklearne ćelije. Koncentracije glikoze i laktata su normalne. Dalja dijagnostika iziskuje veoma specifične virusološke tehnike čiji bi opis izlazio iz okvira ovog rada.

Kod bolesnika sa **tuberkuloznim artritisom** se obično ne otkriva aktivno oboljenje pluća, ali su kožni testovi često pozitivni. Mikrobiološka dijagnoza se postavlja bojenjem direktnog preparata načinjenog od uzorka sinovijske tečnosti (bojenje po Ziehl-Neelsenu), kao i kultivacijom materijala iz sinovijskog tkiva, na specijalnim podlogama. Sinovijska tečnost

bolesnika sa tuberkuloznim artritisom se odlikuje velikim brojem leukocita (preko 100 000/ mm<sup>3</sup>) i u pitanju su uglavnom monociti. Histopatološki nalaz tkiva sinovije dobijenog biopsijom je specifičan. U hroničnom tuberkuloznom artritisu, vide se mikobakterijski granulomi. Bacili tuberkuloze se mogu vizualizovati u tom materijalu bojenjem po Kinyounu. (modifikacija Ziehl-Neelsenovog metoda). Dijagnoza **Lajmske bolesti** se postavlja na osnovu kliničkog ispitivanja, epidemioloških podataka i laboratorijskih nalaza (izolacija borelija, serološko dokazivanje ove infekcije, dokazivanje borelijske DNK). Kliničko ispitivanje je najvažnije, dok laboratorijski nalazi sami ne mogu biti kriterijumi za postavljanje dijagnoze ove bolesti, već je samo mogu potvrditi. U toku **rane lokalizovane bolesti** kultivira se bolesnički materijal na specijalnim podlogama. *Borrelia burgdorferi* se gaji na podlozi Barbour-Stoenner-Kelly (podloga BSK). Rezultat je pozitivan uglavnom u ranoj fazi bolesti, pre svega kada se kultivira materijal dobijen biopsijom kože sa mesta gde postoji erythema migrans. *Borrelia burgdorferi* se retko izoluje iz krvi jer je bakterijemija kratkotrajna. Gde je moguće, koristi se i tehnika PCR koja je osetljivija od kultivacije. Ona ima i veću specifičnost od tehnike ELISA, a rezultat PCR je pozitivan i pre pojave antiborelijskih antitela (75). U **ranoj diseminovanoj bolesti** vrši se kultivacija cerebrospinalne tečnosti, ali se borelije retko mogu izolovati, a tehnikom ELISA (kao skrining) i imunoblota (za potvrdu rezultata dobijenih tehnikom ELISA) se dokazuju antiborelijska antitela. Borelije se u fazi diseminacije mogu izolovati iz raznih tkiva i telesnih tečnosti ( krv, likvor, koža, miokard, sinovija, sinovijska tečnost), ali rezultati su retko pozitivni. U **poznoj fazi bolesti** vrši se kultivacija sinovijske tečnosti, imunohemijska ispitivanja i koristi se PCR. Tehnika PCR se prvenstveno koristi pri infekcijama CNS i zglobova. Tom tehnikom se dokazuje borelijska DNK u kasnijim fazama bolesti u koži, krvi, srcu, cerebrospinalnoj tečnosti, sinovijskom tkivu, sinovijskoj tečnosti ili urinu. Kada se vrši biopsija sinovije, borelije se mogu obojiti srebrnim bo-

jama ili tehnikom indirektno imunofluorescencije i tako prikazati, a otkrivaju se i elektronskim mikroskopom. Antitela specifična za *Borrelia burgdorferi* se dokazuju tehnikom ELISA i imunoblota, s tim što se prvo koristi ELISA a potom imunoblot, da se potvrdi pozitivan rezultat testa ELISA). U ranoj fazi bolesti osetljivost imunoblota je manja. Tehnikom ELISA se dokazuju anti-41 kDa antitela ili antitela na mešavinu antigena *B. burgdorferi*, a tehnikom imunoblota antitela na unikatne epitope Osp A i Osp B koja se pojavljuju mnogo kasnije, tj. mesecima od početka infekcije. U početku bolesti je zato rezultat testiranja metodom ELISA pozitivan, a rezultat testiranja imunoblotom negativan. Imunoblot je značajan u ranoj fazi bolesti ako se koriste antigen od 41 kDa, antigen od 66 kDa i površinski protein borelije P31/34 kDa (85). Lažno negativni rezultati serološkog testiranja mogu se dobiti zbog sporog stvaranja antitela, a lažno pozitivni usled unakrsno reagujućih antitela prisutnih kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, reumatoidnim artritisom, infektivnom mononukleozom, rekurensom i gingivitisom izazvanim od strane *Treponema denticola*. Antitela koja mogu reagovati sa antigenima *Borelia burgdorferi* (41 kDa protein /flagelin/, hsp 60, hsp 66, i hsp od 74 kDa) pojavljuju se i kod bole-

snika sa nespirohetnim bakterijskim endokarditisom, bolesnika sa sifilisom, kod infekcija izazvanih od strane *Ehrlichia*, infekcija parvovirusom B19 i infekcija Epstein-Barrovim virusom. U ranoj fazi bolesti serološko ispitivanje nije od veće koristi jer tada antitela mogu biti odsutna. Važno je dokazati antiborelijska antitela klase IgM. Ona se pojavljuju tek za 4 ili više nedelja od infekcije. Prvih nedelja bolesti nalaz antiborelijskih antitela klase IgM u serumu je pozitivan kod samo 20-30% bolesnika, ali posle još 2-4 nedelje, nalaz je pozitivan kod 70-80% bolesnika. Posle mesec dana pozitivan je i nalaz antitela klase IgG. Antitela klase IgM mogu postojati u serumu bolesnika do godinu dana. U neendemskim krajevima, do 5% seruma zdravih osoba može biti pozitivno. Svi ELISA pozitivni testovi se moraju verifikovati tehnikom imunoblota. Ako se pozitivan rezultat ELISA testa ne potvrdi na taj način, smatra se lažno pozitivnim. Imunoblot ima veću specifičnost i osetljivost od tehnike ELISA. Tehnika indirektno imunofluorescencije (TIIF) za dokazivanja antiborelijskih antitela ima stopostotnu osetljivost za dijagnozu komplikovane bolesti, dok je kod izolovene kožne forme osetljivost samo 50%.

## LITERATURA

- 1) Cuchacovich R, Quinet S, Santos AM. Application of polymerase chain reaction in rheumatology. *Rheum Dis Clin N Am* 2001; 29:1-20.
- 2) Kuipers JG, Köhler L, Zeidler H. Reactive or infectious arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:661-664.
- 3) Mirčetić V. Imunološki aspekti odnosa infekcije i artritisa. 19 Republičko savetovanje o dečjem reumatizmu-postinfekcijski artritis u dece. Zbornik radova. Beograd : Republička komisija za reumatsku groznicu, 1993: 13-18.
- 4) Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine JR, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *JAMA* 1957; 164:1439-1447.
- 5) Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky postulated revisited). *Immunol Today* 1993; 14:426-438.
- 6) Ortiz Maslloréns F. Autoimmune diseases and physiological autoimmunity: recognition of self. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15:5-12.
- 7) Toivanen P. Reactive arthritis: clinical features and treatment. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors. *Rheumatology*. Edinburgh - London - New York - Oxford - Philadelphia - St Louis-Sydney-Toronto: Elsevier, 2003: 1233.
- 8) Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1999; 58:737-41.
- 9) Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: Pathogenetic and Clinical Considerations. *Clin Microbio Rev* 2004; 17: 348-369



- 10) Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. *N Eng J Med* 1985; 312:764-771.
- 11) Shirtliff ME and Mader JT. Acute Septic Arthritis. *Clinical microbiology review* 2002; 15: 527–544.
- 12) Garcia-De La Torre I, Nava-Zavala A. Gonococcal and nongonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35:63-73.
- 13) Goldenberg DI. Arthritis related to infection. In: Ruddy S, Harris E Sledge CB editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia-London-New York: WB Saunders.; 2001: 1469-1483.
- 14) Ryan, M. J., R. Kavanagh, P. G. Wall, and B. L. Hazleman. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. *Br. J. Rheumatol* 1997; 36:370–373.
- 15) Chew L-C. Septic monoarthritis and osteomyelitis in an elderly man following *Klebsiella pneumoniae* genitourinary infection: case report. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35:100-103.
- 16) Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36:319-327.
- 17) Pilipović N. Infekcijski artritis i spondilitis. 5 godišnji simpozijum Klinike za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA - reumatične bolesti i infekcija. Zbornik referata. Beograd: Vojnoizdavački zavod, 2000: 43-50.
- 18) Schonwetter RS, Orson FM. Chronic *Morganella morganii* arthritis in an elderly patient. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1414-1415.
- 19) Gristina AG, Rovere GD, Shoji FM. Spontaneous septic arthritis complicating rheumatoid arthritis. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1974; 56:1180-1184.
- 20) Flores D, Marquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:37-59.
- 21) Bocanegra TS, Gottuzzo E, Castaneda O, Alarcon GS, Espinoza L. Rheumatic manifestations of brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:526.
- 22) Gottuzzo E, Alarcon GS, Bocanegra TS et al. Articular involvement in human brucellosis: a retrospective study of 304 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12:245-255.
- 23) Hannu T, Mattila L, Rautelin H et al. *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: a population based study. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:312-318.
- 24) Pavlica Lj, Prostran M. Dijagnoza i terapija reaktivnog artritisa. *Vršac: Milenijum*, 2008. 15, 21-31.
- 25) Janda JA, Abbotts SL. The genus *Hafnia*: from soup to nuts. *Clin Microbiol Reviews* 2006; 19:12-28.
- 26) Gunthard H, Pennekamp P. Scincal significance of extraarticular *Hafnia alvei* isolates from 69 patients and review of literature. *Clin Infectious Diseases* 1996; 22:1040-1045.
- 27) Sivadon-Tardy V, Roux A-L, Piriou P, Herrmann J-L, Gaillard J-L, and Rottman M. *Gardnerella vaginalis* acute hip arthritis in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol* 2009; 47:264-265.
- 28) Bojić I, Begović V, Mikić D, Đokić M, Dimitrijević R. Lajmska borelijoza. 5 godišnji simpozijum Klinike za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA - reumatične bolesti i infekcija. Zbornik referata. Beograd: Vojnoizdavački zavod, 2000: 51-55.
- 29) Sigal LH. Lyme disease. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia-London-New York-St Louis-Sydney-Toronto: WB Saunders, 2001; 1485-1492
- 30) Rahn DW, Malawista S E. Lyme Disease. In: Koopman WJ editor. *Arthritis and allied conditions - a textbook of rheumatology*. Baltimore-Philadelphia-London: Williams & Wilkins a waverly comp, 1997; 2321-2339.
- 31) Cox CJ, Kempell KE, Hill Gaston JS. Investigation of infectious agents associated with arthritis by reverse transcription PCR of bacterial rRNA. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:R1-R8.
- 32) Keat A. Reactive arthritis. *Adv Exp Med* 1999; 455:201-206.
- 33) Mirčetić V. Poremećaji imunskog odgovora. U: Pilipović N. (glavni urednik). *Reumatologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000: 81-115.
- 34) Hakkarainen K, Turunen H, Meittinen A et al. Mycoplasmas and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1170-1172.
- 35) Ti TY, Dan M, Stemke GW. Isolation of *Mycoplasma hominis* from the blood of men with multiple trauma and fever. *JAMA* 1982; 247:60-61.
- 36) Mc Donald MI, Moore JO, Hanelson JM. Septic arthritis due to *Mycoplasma hominis*. *Arthritis Rheum* 1983; 26:1044-1047.
- 37) Sneller M, Wellborne F, Barile MF. Prosthetic joint infection with *Mycoplasma hominis*. *J Infect Dis* 1986; 153:174-175.
- 38) Alvarez Lario B, Ceballos B, Alonso Valdivielso JL. Reactive arthritis following *mycoplasma pneumoniae* infection. *Med Clin (Barcelona)* 2002; 119:197.
- 39) Verinder DGR. Septic arthritis due to *mycoplasma hominis*. a case report and review of the literature. *The Journal of bone and joint surgery* 1978; 60:224.
- 40) Andrews BE. *Mycoplasma hominis*. Communicable disease reports. *Publ Health lab services (Britain)* 1974; 31: 19-22.

- 41) Ford DK. The etiology of non-gonococcal urethritis and Reiter's syndrome. *Excerpta Medica International congress series*. 1969; 165:227-235.
- 42) Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Hay PE. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in different populations and its clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993; 17(suppl): S66-S68.
- 43) Schaefferbeke T, Lequen L, de Barbeyrae B et al. *Propionibacterium acnes* isolated from synovial tissue and fluid in a patient with oligoarthritis associated with acne and pustulosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1889-1893.
- 44) Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome. *Current Rheumatology Reports* 2009; 11:329-333.
- 45) Regimento AJ, Schumacher HR, Jimenez S, Maurer K. Synovitis in secondary syphilis. Clinical, light and electron microscopic studies. *Arthritis Rheumatol* 1979; 22:170-176.
- 46) Aderinto J, Knight D, Keating JF. Early syphilis: a cause of mono-arthritis of the knee. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90:1-3.
- 47) da Mota H, Carneiro JN, dos Santos Neto LL, Lima FA. Reactive arthritis in HIV-infected patients: immunopathogenic aspects. *Acta Rheumatol Port* 2008; 33:279-287.
- 48) Krstić Lj, Zgradić I, Pokorni D. Uloga mikroorganizama u nastanku reumatičnih bolesti. 5 godišnji simpozijum Klinike za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA -reumatične bolesti i infekcija. Zbornik referata. Beograd: Vojnoizdavački zavod, 2000: 12-18.
- 49) Burman JD, Leung E, Atkins KL et al. Interaction of human complement with Sbi, a staphylococcal immunoglobulin binding protein. *J Biol Chem* 2008; 283:17579-17593.
- 50) Laarman A, Milder F, van Strijp J, Rooijackers S. Complement inhibition by gram-positive pathogens molecular mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Med* 2010; 88:115-120.
- 51) Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Staphylococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nature Reviews Microbiology* 2008; 6:288-301.
- 52) Gillespie SA, Balakrishnan I. Pathogenesis of pneumococcal infection. *J Med Microbiol* 2000; 49:1057-1067.
- 53) Mobley HLT, Chippendale GR. Hemagglutinin, urease and hemolysin production by *Proteus mirabilis* from clinical sources. *J Infect Dis* 1990; 525-553.
- 54) Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev.* 1991; 4:80-128.
- 55) Highsmith AK, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae*: selected virulence factors that contribute to pathogenicity. *Infection Control* 1985; 6:75-77.
- 56) Ibarra JA, Steele-Mortimer O. *Salmonella* -the ultimate insider. *Salmonella* virulence factors that modulate intracellular survival. *Cell Microbiol* 2009; 11:1579-1586.
- 57) Fierer J, Krause M, Tauxe R, Guiney D. *Salmonella typhimurium* bacteremia; association with the virulence plasmid. *JID* 1992; 166:639-642.
- 58) Uchiya KI, Nikai T. *Salmonella* virulence factor SpiC is involved in expression of flagelin protein and mediates activation of the signal transduction pathways in macrophages. *Microbiology* 2008; 154:3491-3502.
- 59) Dubost JJ, Constantin A, Soubrier M et al. Does reactive arthritis caused by *Brucella* exist? Apropos of 4 cases. *Presse Med* 1997; 26:207-210.
- 60) Arellano-Reynoso B, Lapaque N, Salcedo S et al. Cyclic  $\beta$ -1,2 glucan is a *brucella* virulence factor required for intracellular survival. *Nature Immunology* 2005; 6:618-625.
- 61) Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, Gorvel J-P. *Brucella* lipopolysaccharide acts as a virulence factor. *Curr Opin Microbiol* 2005; 8:60-66.
- 62) Tempelton T. *Borrelia* outer membrane surface proteins and transmission through the tick. *JEM* 2004; 199:603-606.
- 63) Wootter R, Ma Y, Yoder RA et al. Toll-like receptor 2 plays a pivotal role in host defense inflammatory response to *Borrelia burgdorferi*. *Vector Borne And Zoonotic diseases* 2002; 2:217-220.
- 64) Habicht GS, Bek G, Benach JL, Coleman JL. *Borrelia burgdorferi* polysaccharide and its role in the pathogenesis of Lyme disease. *Zentralbl Mikrobiol Hyg A* 1986; 253:137-141.
- 65) Schumacher HR, editor. *Primer on the rheumatic diseases*. Atlanta Georgia: Arthritis foundation, 1993: 86-96, 158-159, 176, 201-204, 206-207.
- 66) Pilo P, Vilei EM, Peterhans E et al. A metabolic enzyme as a primary virulence factor of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* small colony. *J Bacteriol* 2005; 187: 6824-6831.

## SUMMARY

Institute of Rheumatology, Belgrade

**INFECTIOUS ARTHRITIS:  
ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND DIAGNOSTIC PRINCIPLES**

VLADIMIR MIRČETIĆ

*Various microorganisms can cause infectious arthritis. Most important are bacterial arthritides, usually named septic arthritides. Gram positive cocci (mainly Staphylococcus aureus) are the most common causative agents of septic arthritis. They were isolated in 75 to 90% patients. Etiological factors in 20% of patients are streptococci (mainly Streptococcus pyogenes, and rarely Pneumococcus). Gram-negative bacilli account for approximately 10 to 20% of cases. The most common Gram-negative organisms in septic arthritis are Pseudomonas aeruginosa and Escherichia coli. Proteus, Klebsiella, Shigella, Salmonella, Haemophilus influenzae, Brucella, Campylobacter, Hafnia or Streptobacillus moniliformis can also be isolated. Mycoplasma and meningococci cause septic arthritis too. Anaerobes are isolated in 5 to 7% of cases, usually in diabetic patients and patients with prosthetic joints. Approximately 10% of patients with nongonococcal septic arthritis have polymicrobial infections. Borrelia burgdorferi can also cause infectious arthritis. Acute septic arthritis occurs in 42 to 85% patients with disseminated gonococcal infection. Mycobacteria, spirochaetae and fungi rarely cause infectious arthritis. Various viruses can cause arthritis having milder course. Rubella virus, parvoviruses, mumps virus, Varicella-zoster virus, arboviruses, hepatitis B and hepatitis C virus, HIV, sometimes cytomegalovirus, Coxsackie virus, echoviruses, adenoviruses and Epstein-Barr virus have been isolated too. Parasites cause infectious arthritis very rarely. Mechanisms of pathogenesis involve virulence factors of causative organisms (adhesive factors, factors preventing phagocytose or otherwise enable organisms to survive in cells, toxins and enzymes). Microbiological diagnostics principles in patients with infectious arthritis are briefly presented, including basic diagnostic algorithm, patient sample selection and collection as well as principles of cultivation, isolation and identification of causative microorganisms.*

**Key words:** *infectious arthritis, etiology, pathogenesis, diagnostics*

*Institut za reumatologiju, Beograd*

## **BIOLOŠKI (ANTICITOKINSKI) LEKOVI U ANKILOZIRAJUĆEM SPONDILITISU**

VLASTIMIR MLADENović

**KRATAK SADRŽAJ.** *Biološki lekovi predstavljaju veliki pomak u lečenju zapaljenskih reumatskih bolesti. Za lečenje ankilozirajućeg spondilitisa (AS) primenjuju se samo inhibitori alfa faktora tumorske nekroze (TNF $\alpha$ ) (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab), bez lekova koji menjaju bolest (sulfasalazin, metotreksat), jer oni ne deluju na promene kičmenog stuba. Svi anti-TNF $\alpha$  lekovi su podjednako efikasni u lečenju AS: nijedan nije bolji od drugog, nijedan ne predstavlja prvi, početni lek. Kada je neefikasan jedan, uvodi se drugi TNF inhibitor. Njihov terapijski efekat je uglavnom simptomatski (uklanjaju bol i ukočenost, popravljaju pokretljivost kičme i kvalitet života) i može se održavati godinama. Po prestanku davanja leka brzo nastupa recidiv; po ponovnom uvođenju leka kod oko 80% bolesnika dostigne se prethodni uspeh lečenja. Najbolji terapijski uspeh se postiže kod ranih (visoko) evolutivnih oblika AS ali deluju i kod bolesnika sa uznapredovalom bolešću ("bambus"), ako je postojao bol inflamacijskih odlika. Ne postoje dokazi da ovo lečenje može da ukloni ili da uspori razvoj strukturnih (radioloških) promena. Stepenn poboljšanja se obično izražava međunarodno dogovorenim ASAS20, ASAS50 i ASAS70 poboljšanjem (poboljšanje za 20%, 50%, odnosno 70%). Autor smatra da ASAS20 poboljšanje predstavlja neuspeh terapije. Za tačnu procenu dometa lečenja AS anti-TNF lekovima, naročito u odnosu na zaustavljanje strukturnih promena kičmenog stuba i bezbednosti lečenja, potrebno je dugotrajno iskustvo.*

**Ključne reči:** *ankilozirajući spondilitis, anti-TNF lekovi, etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, terapijski uspeh*

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (1-2); 35-48*

Reumatoidni artritis, spondiloartropatije i juvenilni idiopatski artritis su hronične zapaljenske reumatske bolesti sa progresivnim tokom i čestim i značajnim funkcijskim poremećajem i, kod odraslih osoba, umanjnjem radne sposobnosti ili radnom nesposobnošću. Tako one predstavljaju značajan lični, porodični i društveni socijalni i ekonomski problem. Njihova etiologija je nepoznata a ishod bolesti zavisi od nepredvidljivog toka bolesti, genetskih činilaca i mogućih, nedovoljno poznatih faktora rizika, ali i od mogućnosti dostupnih oblika lečenja, sa ciljem da se uspori

ili zaustavi razvoj bolesti a zatim, procesom rehabilitacije, uspostavi što bolja funkcijska i radna aktivnost. Iako njihivo etiološko lečenje nije moguće, danas raspoložemo sa više grupa lekova koji mogu izmeniti patogenezu zapaljenskog procesa i dovesti do poboljšanja ili remisije kliničkih i laboratorijskih parametara i usporavanja ili zaustavljanja progresije anatomskih, odnosno radioloških promena (tabela 1).

**Tabela 1.** Uprošćena shema lečenja hroničnih artritisa

<p>Etiologija nepoznata</p> <p>↓↓</p> <p><b>Aktivacija imunološkog sistema</b></p> <p>Razmnožavanje, rast i aktivacija imunocita (fibroblasti, sinovioblasti, histioblasti makrofagi, B i T limfociti, dendritične ćelije)</p> <p>↓</p> <p>Proizvodnja citokina (TNF<math>\alpha</math>, Il-1, Il-6, Il-7, Il-12, Il-17, Il-18, Il-23)</p> <p>↓</p> <p><b>Zapaljenje</b></p> <p>Dolor, rubor, calor, tumor, functio laesa</p>	<p>Ne postoji etiološko lečenje</p> <p>Citostatski lekovi (metotreksat, ciklofosfamid, hlorambucil, azatioprin),</p> <p>Inaktivacija citokina (biološki, anticitokinski lekovi)</p> <p>Antiinflamacijski lekovi (glikokortikoidi, NSAIL). Lekovi koji menjaju tok bolesti (soli zlata, antimalarici, sulfasalazin, leflunomid)</p>
---	--

Od citostatskih lekova obično se upotreblava samo metotreksat (MTX). Mehanizam njegovog dejstva se sastoji u inaktivaciji reduktaze folne kiseline koja se ne redukuje u folinsku kiselinu koja je neophodna za normalni metabolizam purinskih i pirimidinskih baza, nukleinskih kiselina i, posebno, dezoksiribonukleinske kiseline i za normalnu deobu ćelija. Taj citostatski efekat (sprečavanje ili usporavanje razmnožavanja i aktivacije ćelija) MTX-a je naročito ispoljen na tkiva ili organe čije se ćelije stalno i intenzivno razmnožavaju (maligne ćelije, epidermis u psorijazi, kostna srž, sluznica digestivnog trakta, *ćelije koje učestvuju u imunološkom odgovoru*). Tako se dodavanjem MTX-a biološkim lekovima, koji imaju drugačije dejstvo, dobija bolji terapijski efekat. Osnovnim lekovima za lečenje ovih bolesti (nesteroidni antiinflamacijski lekovi – NSAIL, glikokortikoidi, citostatici, lekovi koji menjaju bolest), od pre 10 do 15 godina pridružili su se i biološki, anticitokinski lekovi, koji direktno

ili indirektno inaktiviraju različite citokine, u prvom redu alfa faktor tumorske nekroze (TNF $\alpha$ ) i brojne interleukine ili aktivatore ćelija imunološkog sistema.

Opšte, zajedničke odlike bioloških lekova jesu:

- biološko poreklo;
- samo parenteralno unošenje leka (supkutano, infuzija, intraartikularno);
- brz terapijski efekat (posle 1-2 nedelje od unošenja leka);
- simptomatski anticitokinski efekat, čije trajanje zavisi od osobine leka (poluživot, visina doze, dužina perioda između pojedinačnog unošenja leka);
- dugotrajna primena;
- slični neželjeni efekti koji nastaju zbog smanjene imunološke reakcije organizma (infekcije i dr.); lokalna i opšta reakcija kada se lek daje u infuziji (tabela 2);
- vrlo visoka cena lečenja.

**Tabela 2.** *Neželjeni efekti bioloških lekova (51)*

1. Ozbiljne infekcije (tuberkuloza, druge bakterijske infekcije, gljivične)
2. Maligniteti: karcinom kože, limfomi (vrlo retko)
3. Demijelinizirajuća stanja (vrlo retko)
4. Hematološke nenormalnosti
5. Kongestivna srčana insuficijencija
6. Pojava autoantitela (ANA, antitela na dvostruko lančanu DNA)
7. Hepatotoksičnost
8. Kožne promene (eritematozne, urtikarijalne)
9. Reakcije pri davanju leka: lokalne, opšte (prolazne: glavobolja, nauzeja)

U tabeli 3. su prikazani biološki lekovi s njihovim generičkim i zaštićenim imenima, načinom primene i dozama, načinom delovanja i poluživotom.

**Tabela 3.** *Biološki (anticitokinski) lekovi\**

Generičko ime	Zaštićeno ime	Način davanja	Način delovanja	Poluživot
Etanercept	Enbrel	Sc, 30-50 mg 1-2 puta nedeljno	Inhibitor TNF $\alpha$	4,8 dana
Infliximab	Remicade	Infuzija, 3 mg/kg, 0.,2. i 6. nedelja, pa na 8 nedelja**	Inhibitor TNF $\alpha$	9,8 dana
Golimumab	Simponi™	Sc, 50 mg 1x mesečno	Inhibitor TNF $\alpha$	
Adalimumab	Humira	Sc, 40 mg svake druge nedelje	Inhibitor TNF $\alpha$	10-18 dana
Abatacept	Orencija	Inf, 500-1000 mg, 0. 2. i 4. nedelje, pa na svake 4 nedelje	Citotoksik T limfocita	8-25 dana
Anakinra	Kineret	Sc, 100 mg dnevno	Antagonist Il-1	7-8 sati
Rilonacept	Arcalyst	Sc, 1x nedeljno	Antagonist Il-1	
Rituximab	Rituxan MabThera	Inf, 500-1000 mg 1x ned, 4-8x (R); 2x u razmaku 2 ned (M)	Citotoksik B lim-focita (anti CD20)	3-4 dana
Tocilizumab	Actemra	Inf, 8 mg/kg, 1x mesečno	Inhibitor Il-6	

\* Ispituju se novi biološki lekovi: certolizumab pegol (anti-TNF); ustekinumab (antagonist Il-12 i Il-23); alefacept; efalizumab; denosumab (RANKL infibitor)

\*\* U AS se primenjuju u dozi od 5 mg/kg

Primena bioloških lekova u reumatskim bolestima počela je kod bolesnika s reumatoidnim artritisom 1993. godine (1,2), s psorijaznim artritisom (3), s ankilozirajućim spondilitisom (4) i s juvenilnim idiopatskim artritisom (5) 2000. godine.

Terapijski efekat inhibitora TNF $\alpha$  je približno jednak kada se primeni adekvatni režim

lečenja (doze, ritam davanja, period davanja leka). Pri lečenju reumatoidnog artritisa inhibitorima TNF $\alpha$  oko 40% bolesnika pokazuje nedovoljan terapijski odgovor ili lek postaje neefikasan (6). Tada se može dati drugi lek iz ove grupe ili, bolje, biološki lek s drugim načinom delovanja. Dodatak nekog leka koji menja bolest (najčešće metotreksata) poveća-

va terapijski efekat (6,7). Kod malog broja lečenih inhibitorima  $TNF\alpha$  (4-6%) stvaraju se antitela na primenjeni lek, naročito pri lečenju infliksimabom.

Kod bolesnika s reumatoidnim artritismom, ankilozirajućim spondilitisom ili psorijaznim artritismom manja doza etanercepta od 25 mg jednom nedeljno dala je isti terapijski efekat kao i puna doza (2 puta po 25 mg nedeljno) u toku šestomesečnog lečenja (8). Tako nije neočekivano da veća doza etanercepta od 100 mg (2x50mg) nedeljno kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom nije bila efikasnija od doze 50 mg (2x25 mg) nedeljno (9).

Kod nekih bolesnika s reumatoidnim artritismom i nedovoljnim terapijskim odgovorom na infliksimab može biti korisno davanje doze veće od 3mg/kg ili češće nego na 8 nedelja, što se može proveravati određivanjem koncentracije infliksimaba u serumu (10). Oko 30% bolesnika s reumatoidnim artritismom ne postiže značajno poboljšanje u toku lečenja infliksimabom, što je najverovatnije posledica stvaranja antitela (humanih antihimeričkih antitela) na infliksimab, odnosno niske koncentracije infliksimaba u krvi. Pojava šoka posle naknadne infuzije leka verovatno je izazvano reakcijom antigen-antitelo (11).

Jednogodišnja cena lečenja zavisi od proizvodne cene leka, visine doze i ritma davanja, odnosno broja injekcija koje se daju u toku jednogodišnjeg lečenja i iznosi između 12000 i 20000 evra (uključujući sve troškove: premedikacija, i.v. aplikacija), s izuzetkom MabThere čije dve infuzije po 1000 mg staju oko 4700 evra, odnosno 9700 evra, ako se daju dva puta godišnje.

U kliničkim studijama za procenu terapijskog efekta u reumatoidnom artritismu primenjuju se kriterijumi Američkog koledža za reumatologiju (American College of Rheumatology - ACR), koji procenjuju parametre aktivnosti bolesti i podrazumevaju 4 stepena terapijskog uspeha: poboljšanja za 20% (ACR20), za 50% (ACR50), za 70% (ACR70) i potpunu remisiju bolesti (12) ili kriterijumi Evropskog reumatološkog udruženja (European League Against Rheumatism – EULAR), indeks DAS28 – skor aktivnosti bolesti za 28 zglobova (13).

Reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, ankilozirajući spondilitis i psorijazni artritis jesu osnovne indikacije za lečenje biološkim lekovima. Do 2007. godine ovim lekovima je lečeno oko 70 različitih bolesti, mnoge sa pojedinačnim ili malim brojem slučajeva, od kojih veliki deo pripada grupi reumatskih bolesti, s daleko *najvećim brojem bolesnika s reumatoidnim artritismom* (7).

Za biološke lekove koji su načinili revoluciju u lečenju RA (14), ankilozirajućeg spondilitisa (15) i nekih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa ili doveli do “dramatičnih promena u lečenju (16) i ishodu” RA (6) “dramatičnog poboljšanja” (17) ili “dramatične efikasnosti” (18) inhibicijom alfa faktora nekroze tumora ( $TNF\alpha$ ), *poboljšanje od 20% (ACR20, ASAS20) nije dovoljan stepen uspeha, odnosno predstavlja neuspeh lečenja*. Od ovih lekova se očekuje da dovedu do značajnog poboljšanja, minimalne aktivnosti bolesti ili do kliničke remisije kod većeg broja bolesnika.

Prema Smolenu i Weinblattu poboljšanje od ACR50 postiže se kod 40-60%, a ACR70 kod 20-40% bolesnika s RA, odnosno do 60% bolesnika ne dostigne poboljšanje od ACR50 (6).

Koga lečiti? Daskora se smatralo da ovim lekovima treba lečiti samo teže slučajeve obolelih, što se uglavnom odnosilo na reumatoidni artritis. Sada se smatra da (a) treba postaviti rano dijagnozu bolesti, (b) prepoznati faktore loše prognoze, (c) odmah započeti agresivno lečenje (u RhA s metotreksatom), (d) ako ovo lečenje posle 3-6 meseci nije dalo zadovoljavajuće rezultate uvesti biološke lekove, u prvom redu inhibitore  $TNF\alpha$  (14,19,95).

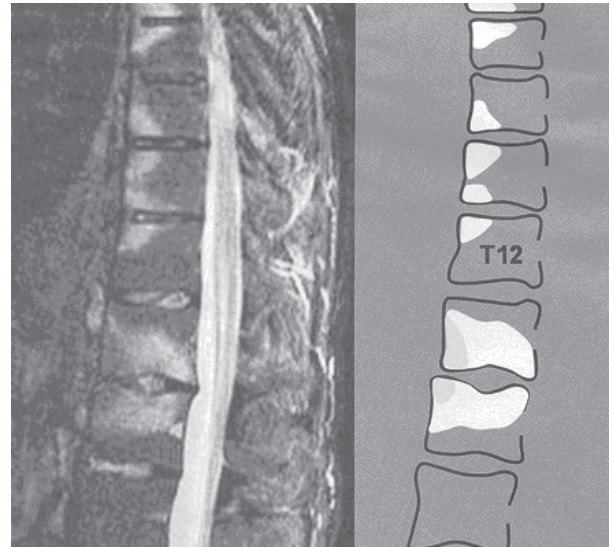
Postoje kontraindikacije za primenu bioloških lekova, posebno inhibitora  $TNF\alpha$ : trudnoća, infekcije, sistemski eritemski lupus, multipla skleroza, prekancerozna stanja, maligne bolesti.

### Lečenje ankilozirajućeg spondilitisa

Ankilozirajući spondilitis (AS) je zapaljensko oboljenje nepoznate etiologije koje zahvata sakroilijačne zglobove, pripoje (enteze) kičmenog stuba (fibroznog prstena intervertebralnih diskusa, paravertebralnih ligamenata,

ekstraspinalnih ligamenata i tetiva i zglobnih kapsula, sinovijske zglobove kičmenog stuba i, ređe, koksofemoralne i glenohumeralne ili druge zglobove gornjih i donjih ekstremiteta. Zapaljenski proces se najčešće završava progresivnim osifikacijama, u prvom redu u kičmenom stubu, što dovodi do anatomskih, odnosno radioloških promena (sindesmofiti → kostna premošćenja → slika “bambusa”), a klinički do ankiloze kičmenog stuba. Ovaj prirodni tok evolucije spondilitisa traje od 10 do 40 godina, obično 30-40 godina. Osifikacija praktično predstavlja izlječenje bolesti (20). Razvoj AS obično ima “ushodni” tok: posle sakroilijačnih zglobova bude zahvaćen lumbalni, zatim torakalni i na kraju cervikalni deo kičme; nekada je najpre zahvaćen vratni ili torakalni deo kičme. Magnetnom rezonancijom se mogu otkriti opsežnije promene kičmenog stuba koje, naročito na kičmenim pršljenovima, nisu bile dovoljno poznate (slika 1.) (21). Na način ispoljavanja i tok bolesti utiču nedovoljno poznati nasledni činioci, starost u početku bolesti i pol bolesnika. U juvenilnom obliku AS najčešće počinje artritism perifernih zglobova, a sindesmofiti se javljaju u odrasloj dobi i oskudni su. Kod žena spondilitis ima sporiji i lakši tok (20,22). Mogu biti zahvaćeni i organi izvan lokomotornog sistema, najčešće prednji segment uveje (uveitis anterior), ređe kardiovaskularni sistem (aortitis) i pluća.

Etiologija AS nije poznata, te etiološko lečenje ne postoji. Tako je osnovni cilj lečenja: a) uklanjanje ili ublažavanje simptoma bolesti (bol, ukočenost), b) smanjenje funkcijskih poremećaja, c) zaustavljanje ili usporavanje razvoja strukturnih (radioloških) promena, poboljšanja kvaliteta života, fizičkog i psihičkog. Uspeh lečenja zavisi od više činilaca: faze bolesti, stepena aktivnosti i brzine razvoja bolesti i reaktivnih osobina bolesnika. Procena prirodnog toka i ishoda bolesti je teška i neizvesna. Lošu prognozu imaju bolesnici s visokim stepenom evolutivnosti, poliartritisom, ranom pojavom koksofemoralnog artritisa, naročito obostranog (23,24). Za procenu



*Slika 1. Na magnetnoj rezonanciji kičmenog stuba postoje zapaljenske lezije prednjih uglova pršljenskih tela, koje odgovaraju spondilodiscitisu L1-L2, kao i brojne zapaljenske promene uglova torakalnih pršljenskih tela, T8-T12 (21)*

progresije AS značajan je period od prvih 10 godina: ako je ona bila brza, verovatno će takva biti i nadalje.

Osnovi dosadašnjeg lečenja prikazani su u tabeli 4.

**Tabela 4. Principi dosadašnjeg lečenja spondilitisa**

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edukacija</li> <li>2. Farmakološko lečenje <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAIL)</li> <li>- Glikokortikoidi</li> <li>- Lekovi koji menjaju bolest</li> </ul> </li> <li>3. Fizičko lečenje (različite procedure)</li> <li>4. Hirurško lečenje <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ugradnja veštačkog zgloba (obično jednog ili oba koksofemoralna)</li> <li>- Operacije na kičmenom stubu (osteotomije) za korekciju kifoze</li> </ul> </li> </ol> |
|--|



NSAIL i kinezi- i hidrokineziterapija predstavljali su do sada osnovni vid lečenja AS. Glikokortikoidi nisu od koristi za afekciju kičmenog stuba; primenjuju se intraleziona za lečenje artritisa i entezitisa. Lekovi koji menjaju bolest, posebno najčešće upotrebljavani metotreksat i sulfasalazin, nisu efikasni kod promena na kičmenom stubu (25,26). Nema dokaza da je dosadašnje lečenje, sprovedeno i od samog početka bolesti, uticalo na prirodni tok i ishod bolesti, osim na sprečavanje (većih) deformacija kičmenog stuba (kifoze, kifoskolioze). Zato rana dijagnoza nije bila značajna za lečenje. U toku primene bioloških lekova fizička terapija (kineziterapija, hidrokineziterapija) i

program rehabilitacije poboljšavaju simptome (bol i ukočenost), pokretljivost, posturu, kvalitet života i ukupan osećaj zdravlja (27,28).

Primena bioloških (anticitokinskih) lekova je veoma značajno promenila prognozu i ishod bolesti, naročito ako se lečenje započne što ranije, *pre pojave prvih radioloških promena*. Tako je primena bioloških lekova obećavala mnogo bolje rezultate i preokret u lečenju AS. Prvi rezultati lečenja saopšteni su 2000. (4), a najznačajniji kasniji rezultati prikazani su u tabeli 5.

**Tabela 5.** Najznačajniji radovi lečenja spondilitisa anti-TNF lekovima

Autori	Vrsta leka	Broj bol.	Trajanje lečenja	Ishod lečenja
Braun i sar, 2003,(29)	Infliksimab	54	54 nedelje	Poboljšanje u > od 50% bolesnika
Calin i sar, 2004 (30)	Etanercept	45	12 nedelja	ASAS50 kod 50% bolesnika; kod 70% u prvim nedeljama
Davis i sar, 2005 (31)	Etanercept	257*	96 nedelja	ASAS20 kod 74%,ASAS50 kod 61%, ASAS70 kod 46% bolesn.
Davis i sar, 2008 (32)	Etanercept	126*	192 nedelje	ASAS20 kod 81%,ASAS40 kod 69% bolesnika
Baraliakos i sar, 2005 (33)	Infliksimab	41**	2 godine	Usporena progresija radiografskih promena
Baraliakos i sar, 2007 (91)	Infliksimab	33**	4 godine	Usporena progresija radioloških promena
Haibel i sar, 2005 (34)	Anakinra	20	24 nedelje	Poboljšanje svih spinalnih simptoma. ASAS20 kod 5, ASAS40 kod 4 bol.
Van der Heijde i sar, 2005 (35)	Infliksimab	201	24 nedelje	ASASAS20 kod 61% bol. i kod 19% na placebo
Van der Heijde i sar, 2006 (36)	Adalimumab	208	24 nedelje	ASAS20 posle 12 ned. kod 58%, ali i kod 21% na placebo
Revicki i sar, 2008(37)	Adalimumab	208	24 nedelje	Značajno poboljšanje u svim parametrima
Inman i sar, 2008 (38)	Golimumab	278	24 nedelje	ASAS20 kod 60% i kod 22% na placebo; ASAS40 kod 43% bol na 50 mg, kod 54% na 100 mg i kod 15% na placebo; ASAS5/6 kod 50%

\* Ista grupa bolesnika

\*\*Ista grupa bolesnika

O primeni rituksimaba za lečenje AS ima vrlo malo podataka. Od ukupno 7 lečenih bolesnika kod kojih je rituksimab primenjen zbog drugog oboljanja, a AS je bio pridružena bolest, kod tri nije bilo terapijskog efekta (39-41,92). Bolji terapijski efekat je postignut kod bolesnika koji nisu primali anti-TNF lekove (94). Abataceptom je neuspešno lečen samo jedan bolesnik s AS, kod koga je postojala kontraindikacija za primenu inhibitora TNF $\alpha$  (42).

Kako metotreksat nije bio efikasan u lečenju ankilozirajućeg spondilitisa (25) tako i njegovo dodavanje infliksimabu (43,44) ili etanerceptu (44) nije povećavalo terapijski efekat ovih TNF $\alpha$  inhibitora. Infliksimab je uspešno upotrebljen intraartikularno kod 3 bolesnika sa monoartritisom u ankilozirajućem spondilitisu, s remisijama koje su se održavale 3 do 4 meseca (45). Intraartikularne injekcije infliksimaba upotrebene su i za lečenje sakroiliitisa u AS (46). Primenom inhibitora TNF $\alpha$  smanjuje se broj recidiva ili pojava prvog ataka akutnog prednjeg uveitisa (47-49), što se može objasniti direktnom prevencijom zapaljenja ili recidiva samog uveitisa.

Smanjena klinička efikasnost infliksimaba kod bolesnika s AS nastaje zbog smanjenja koncentracije infliksimaba u serumu usled stvaranja antitela na infliksimab, što povećava rizik za pojavu infuzijske reakcije (50). Antitela su nađena i pri lečenju drugim anti-TNF agensima (51). Prema Krzysiek i sar. odgovor bolesnika s ankilozirajućim spondilitisom na lečenje infliksimabom je različit, tako da određivanje koncentracije infliksimaba u krvi ne može da se upotrebi za procenu uspeha lečenja u ranoj fazi lečenja AS. Niske koncentracije infliksimaba nađene su češće kod bolesnika s uspešnim nego kod onih s neuspešnim terapijskim odgovorom (52).

Lečenjem bolesnika s AS većom dozom golimumaba (100 mg 1x mesečno) nije dobijen veći stepen poboljšanja nego primenom normalne doze (50 mg mesečno) (38). Nije bilo razlike u terapijskom uspehu kod bolesnika lečenih etanerceptom dozom 25mg 2 puta nedeljno ili 50mg jednom nedeljno (53,54).

Male doze (3 mg/kg) infliksimaba su efikasne kod većine bolesnika s AS, što predstavlja uštedu u troškovima lečenja (96-98).

Inhibitori TNF $\alpha$  dovode do poboljšanja na nivou ASAS20 kod 55% do 60% a ASAS40 kod 45% do 50% bolesnika (55,103). Poboljšanje od najmanje 50% dobija se kod svakog drugog bolesnika (55). U toku lečenja bolesnika s AS etanerceptom ili infliksimabom mogu se dobiti remisije kod 24% do 35% bolesnika (56).

Terapijski uspeh je bolji kod bolesnika s kraćim trajanjem i većom aktivnošću bolesti, a lošiji kod onih s dugim trajanjem bolesti, većim funkcijskim poremećajima i znacima inflamacije na magnetnoj rezonanciji (56,99,100). Adalimumab je bio efikasan i kod bolesnika koji su imali ankilozu kičmenog stuba (36,57). To je i razumljivo jer, najčešće, s ankilozom lumbalnog i donjeg dela torakalne kičme, inflamacijski proces je aktivan u višim delovima kičmenog stuba.

Nema dokaza da postoji razlika u terapijskom uspehu u spondilitisu između pojedinih inhibitora TNF $\alpha$  (16). Pri prekidu lečenja brzo dolazi do recidiva (95): Pri ponovnom uvođenju leka kod oko 80% bolesnika uspostavlja se prethodna terapijska efikasnost (58). Navodi se da u slučaju nedovoljnog uspeha ili nepodnošljivosti jednog anti-TNF leka primena drugog može biti uspešnija (59-61).

Za procenu aktivnosti bolesti, pokretljivosti kičmenog stuba, funkcionalnog stanja i stepena radioloških promena engleski lekari iz Batha predložili su (62):

-Indeks aktivnosti spondilitisa (**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI**), koji se sastoji iz 6 pitanja, koja se odnose na zamor, bol u kičmi, bol u perifernim zglobovima, lokalnu osetljivost i trajanje jutarnje ukočenosti, što bolesnik upisuje na vizuelnoj analognoj skali (VAS), u vrednostima od 1 do 10 (63).

-Metrijski indeks (**Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Indeks – BASMI**), s određivanjem i ocenjivanjem (0,1,2) lumbalne antefleksije i laterofleksije, cervikalne rotacije, rastojanja potiljak-zid i intermaleolarnog rastojanja (64).

-Funkcionalni indeks (**Bath Ankylosing Spondylitis Funkcional Indeks – BASFI**), koji se

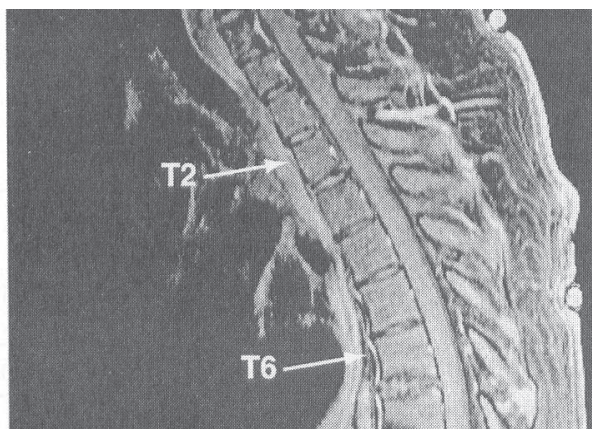
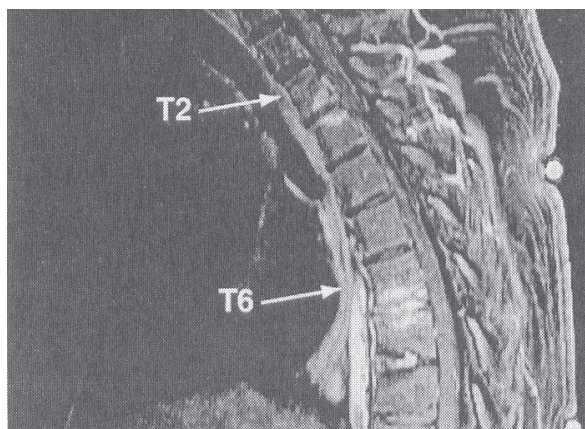
određuje na osnovu upitnika sa 8 pitanja, specifičnih za AS, a odgovore bolesnik obeležava na VAS-u (65).

-Radiološki indeks (**Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index – BASRI**) određuje stepen radioloških promena (0-IV) za sakroilijalne zglobove, lumbalni i cervikalni deo kičme i koksofemoralne zglobove. BASRI kičmenog stuba je zbir promena u sakroilijalnim zglobovima, lumbalnoj i cervikalnoj kičmi sa maksimalnim zbirom 12 (66).

Opšta procena bolesnika (**Bath Ankylosing Spondylitis patient Global scor, BAS-G**) odnosi se na procenu opšteg stanja bolesti u prethodnoj sedmici i u periodu od poslednjih 6 meseci (67).

Međunarodna grupa specijalista za spondiloartritis odredila je minimalne **ASAS (Ankylosing Spondylitis ASsessment)** kriterijume poboljšanja u kliničkim ispitivanjima lekova za AS. Ovi kriterijumi obuhvataju (1) ocenu ukupnog stanja bolesnika na VAS skali od 0 do 100 mm, (2) ocenu bola na VAS skali od 0 do 100 mm, (3) ocenu funkcionalnog stanja BASFI, (4) trajanje jutarnje ukočenosti i (5) odsustvo pogoršanja. ASAS20 je poboljšanje od najmanje 20% u apsolutnom poboljšanju od najmanje 10 jedinica na VAS skali od 0 do 100 u tri od 4 ispitivana parametra (68).

Magnetna rezonancija je pokazala veliko smanjenje spinalne inflamacije posle lečenja etanerceptom (69), infliksimabom (70) (slika 2),



**Slika 2.** Magnetna rezonancija torakalnog dela kičme pre (a) i 24 nedelje (b) posle lečenja infliksimabom. Zapaljenske lezije na II, III i VI torakalnom pršljenju (a), više se ne vide (b)(70).

ili adalimumabom (71). Baraliakos i sar su utvrdili da je posle lečenja infliksimabom u toku 2 i 4 godine došlo do radiološke progresije spondilitisa (33,33a) a van der Heijde i sar saopštili su da lečenjem 257 bolesnika s etanerceptom (25 mg, 2x nedeljno) u toku 2 godine (72), 201 bolesnika s infliksimabom (5 mg/kg, jednom nedeljno) u toku 2 godine (73\*) i 307 bolesnika lečenih adalimumabom (40mg, svake druge nedelje) 2 godine (74,102) nije dobijena značajna inhibicija strukturnog oštećenja odnosno radiografskih promena kičmenog stuba. Nije logično da se ovakav zaključak može da donese samo posle dvogodišnjeg lečenja bolesnika s AS (potrebno je mnogo duže praćenje ishoda lečenja!).

Poznavajući prirodni tok AS, da bi se sprečila pojava ili progresija radiografskih promena kičmenog treba postići *potpunu remisiju bolesti i dugo je održavati (15,20 i više godina!)*. U tom slučaju nastaju najmanje dva važna problema ili zasad neodgovorena pitanja:

a) da li je uputno sprovođiti lečenje toliko dugo, sa sledstvenim poremećajem imunobiološke ravnoteže i mogućim neželjenim pojavama (infekcije, malignitet), kao i visokom cenom lečenja;

\*Isti nalaz je bio i posle petogodišnjeg lečenja infliksimabom (101)

b) da li se tako može postići pretpostavljeno spontano izlječenje, odnosno da li će terapijska remisija ometati prirodni, biološki tok bolesti – izlječenje sa osifikacijom zapaljenjem zahvaćenih struktura kičmenog stuba i ankilozom kičme. Usporavanje razvoja spinalnih radiografskih promena samo znači da će se ankiloza kičmenog stuba javiti kasnije.

Kontinuirano lečenje grupa bolesnika s AS dostiže 7-8 godina, za koje vreme je održavan postignut terapijski efekat. Tako su iskustva u neprekidnom lečenju najduža za infliksimab (8 godina, n=63) (75) i etanercept (duže od 7 godina, n=20) (76), a kraća, ali na većem broju bolesnika, za adalimumab (4 godine, n=212) (77) i golimumab (2 godine, n=278) (78).

Novija mišljenja da osifikacija nije pratilac zapaljenja u AS, odnosno da su to, moguće, dva nezavisna procesa, što bi moglo biti značajno za strategiju lečenja AS (79), nisu u skladu sa ranijim histološkim nalazima da se zapaljenski proces na kičmenom stubu nastavlja osifikacijom (80-82) i skorašnjim nalazima na magnetnoj rezonanciji da sindesmofiti nastaju iz prethodnih inflamacijskih lezija (83).

Iako nije poznato koliko biološki lekovi mogu da promene tok spondilitisa, odnosno da utiču na pojavu strukturnih (radioloških) promena, smatra se da njegovo lečenje treba započeti što pre, naročito u slučajevima s lošijom prognozom. To znači da treba predložiti kriterijume za ranu dijagnozu i lošu prognozu (15). Rana dijagnoza AS može se postaviti na osnovu analize svih podataka koji za to mogu biti od koristi (tabela 6) (84-86).

Od bioloških lekova za lečenje AS upotrebljavaju se samo inhibitori faktora tumorske nekroze (TNF $\alpha$ ).

Lečenje biološkim lekovima je skupo, kako je već navedeno, ali dugogodišnje lečenje AS se isplati jer ukupni troškovi lečenja tih bolesnika (bolovanja, hospitalizacija, rehabilitacija, smanjenje ili gubitak radne sposobnosti, hirurško lečenje) premašuje cenu lečenja biološkim lekovima, prema analizama u Ujedi-

njenom Kraljevstvu, Kanadi i Španiji (87-90). Velika višegodišnja ulaganja u ovakve programe lečenja mogu da obezbede samo bogata društva.

*Tabela 6. Simptomi i znaci koji ukazuju na rani spondilitis (20)*

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mlađa osoba (18-30 god.), obično muškog pola</li> <li>2. Spondilitis kod krvnog srodnika I stepena (najčešće: otac, brat, majka)</li> <li>3. Tipični sakroilijačni bol i osećaj ukočenosti u sakroilijačnom predelu, pri dužoj imobilizaciji (noćni bol, jutarnja ukočenost), koji se smanjuju posle mobilizacije; tegobe traju duže od 3 meseca</li> <li>4. Pozitivni testovi za sakroilijačni artritis</li> <li>5. Oligoartikulni, asimetrični artritis (ili monoartritis) donjih ekstremiteta, naročito kod osobe mlađe od 20 godina</li> <li>6. Jednostrani ili obostrani koksitis, obično između 14. i 18. godine života</li> <li>7. Entezitis, najčešće na petnoj kosti (bol u peti!), jednostrano ili obostrano</li> <li>8. Akutni (recidivirajući) prednji uveitis</li> <li>9. Ograničenje pokreta lumbalnog dela kičme u sagitalnoj i frontalnoj ravni (ante-, retro- i laterofleksija)*</li> <li>10. Nalaz antigena HLA-B27</li> </ol> |
|--|

\* Može da postoji i pre radioloških promena u sakroilijačnim zglobovima

LITERATURA

1. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-1690.
2. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-147.
3. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
4. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al. Effects of a loading dose regimen of 3 infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor  $\alpha$  (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59: 428-433.
5. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-769.
6. Smolen JS, Weinblatt ME. When patients with rheumatoid arthritis fail tumour necrosis factor inhibitors: what is the next step? *Ann Rheum Dis* 2008;67:1497-1498.
7. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl III): iii2-iii25.
8. Berthelot J-M, Varin S, Cormier G et al. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2007; 74:144-147.
9. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ et al. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006;33:659-664.
10. St Clair WE, Wagner CL, Fasanmade AA et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1451-1459.
11. Van der Laken SJ, Voskuyl AE, Roos JC et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radio-labelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:253-256.
12. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-740.
13. Prevoo ML, van t Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
14. Damjanov N, Vojinović J. Biološko lečenje reumatoidnog artritisa. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137:205-210.
15. Jois RN, Gaffney K, Keat A. Anti-tumour necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis – unresolved issues. *Rheumatology* 2007;46:899-901.
16. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(suppl 1):i2-i29.
17. Hyrich KL, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents for rheumatoid arthritis: assessing longterm safety. *J Rheumatol* 2006;33:831-832.
18. Cornec D, Pensec VD, Joulin SJ et al. Dramatic efficacy of infliximab in cauda equina syndrome complicating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1657-1660.
19. Braun J, Davis J, Dougados M et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-320.
20. Mladenović V. Ankilozirajući spondilitis. U: *Spondiloartritisi (Spondiloartropatije)*, V. Mladenović, Institut za reumatologiju, Beograd, 2008, 120-152.
21. Lambert RGW, Pedersen SJ, Maksymowych WP et al. Active inflammatory lesions detected by magnetic resonance imaging in the spine of patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2009;36 (suppl 84):3-17.
22. Mladenović V, Kerimović-Morina Đ. Ankilozirajući spondilitis kod žena. *Acta rheum Belgrad* 2003;33:35-43.
23. Amor B, Silva-Santos R, Nahal R et al. Predictive factors of the long term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-1887.
24. Pradeep DJ, Keat A, Gaffney K. Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2008;47:942-945.
25. Haibel H, Brandt HC, Song IH et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:419-421.
26. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-731.
27. Elyan M, Khan MA. Does physical therapy still have a place in the treatment of ankylosing spondylitis? *Curr Opin Rheumat* 2008;20:282-288.

28. Zochling J. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis: current status and future direction. *Curr Opin Rheumat* 2008;20:398-403.
29. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. An open, observational extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-2233.
30. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1594-1600.
31. Davies JC, van der Heijde DM, Braun J et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-1562.
32. Davies JC, van der Heijde D, Braun J et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:346-352.
33. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor  $\alpha$  antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1462-1466.
- 33a. Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab. *Rheumatology* 2007;46,1450-1453.
34. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:296-298.
35. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-591.
36. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-2146.
37. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* 2008;35:1346-1353.
38. Inman RD, Davies JS, van der Heide D et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-3412.
39. Wending D, Augé B, Streit G et al. Lack of short-term efficacy of rituximab upon symptoms of ankylosing spondylitis treated for an associated vasculitis. *Joint Bone Spine* 2008;75:510-511.
40. Rodriguez-Escalera C, Fernandez-Nebro A. The use of rituximab to treat a patient with ankylosing spondylitis and hepatitis B. *Rheumatology* 2008;47:1732-1733.
41. Nocturne G, Dougados M, Constantin A et al. Rituximab in the spondyloarthropathies: data of eight patients followed up in the French autoimmunity and rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:471-472.
42. Berner B, Schedel J, Guenaydin i et al. Abatacept for therapy of spondyloarthritis due to therapy failure or contraindications of TNF- $\alpha$  antagonists. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (suppl 3):S623 (abstr).
43. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis. Results of one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
44. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Care & Research* 2008;59:234-240.
45. Schattman L, Gyselbrecht L, De Clercq L et al. Treatment of refractory inflammatory monoarthritis in ankylosing spondylitis by intraarticular injection of infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:82-85.
46. Kellner H, Kroetz M, Schattenkirchner M et al. Successful therapy of sacroiliitis in AS patients by intraarticular injection of infliximab (abstract). *Arthritis Rheum* 2002;46 (suppl): S431 (abstr).
47. Braun J, Baraliakos X, Listing J et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447-2451.
48. Rudwaleit M, Redevand E, Holck P et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:696-901.
49. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 226-229.
50. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1252-1254.
51. Tutuncu Y, Kavanaugh A. Anticytokine therapies. U: Kelley's Textbook of rheumatology, eds Firestone GS, Budd RS, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS. Saunders- Elsevier, 2009, 929-946.
52. Krzysiek R, Breban M, Ravaud P et al. Circulating concentration of infliximab and response to treatment in ankylosing spondylitis: results from a randomized control study. *Arthritis Care & Research* 2009;61:569-576.
53. Braun J, McHugh N, Singh A et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50mg once weekly and 25mg twice weekly. *Rheumatology* 2007;46:999-1004.

54. Van der Heide D, Da Silva JS, Dougados M et al. Etanercept 25mg once weekly is as effective as 25mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1572-1577.
55. Van der Linden SM, van der Heijde D, Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis. U: Kelley's Textbook of rheumatology, eds Firestone GS, Budd RS, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS. Saunders-Elsevier, 2009, 1169-1189.
56. Sieper J, Rudwaleit M. How early should ankylosing spondylitis be treated with tumour necrosis factor blockers? *Ann Rheum Dis* 2005;64:iv61-iv64.
57. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology* 2009;48:551-557.
58. Amtenbrink AL, Haibel H, Rudwaleit M et al. Adalimumab successfully re-treats and maintains long-term efficacy in axial spondyloarthritis patients without radiographic sacroiliitis who relaps following adalimumab withdrawal. *Arthritis Rheum* 2008;58 (suppl):S580 (abstr).
59. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NWF et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:897-900.
60. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K et al. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:1726-1727.
61. Arends S, Brouwer E, van der Veer E et al. Effect of switching between infliximab, etanercept and adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (suppl 3):S624 (abstr).
62. Kerimović-Morina Đ. Ankirozirajući spondilitis – od dijagnoze do procene ishoda. *Acta rheum Belgrad* 2006; (suppl 1):14-21.
63. Garrett S, Jenkinson TR, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in AS: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;21:2286-2291.
64. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath AS Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1994; 21:1694-1698.
65. Calin A, Garrett S, Jenkinson T et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *J Rheumatol* 1994;21:2281-2285.
66. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI). *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-2270.
67. Jones SD, Steiner A, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996;35:66-71.
68. Van der Heijde D, Bellamy N, Calin A et al. Preliminary core set for end points in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24:2225-2229.
69. Baraliakos X, Brandt J, Listing J et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53:856-863.
70. Braun J, Landewé, Kay-Geert A et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54:1646-1652.
71. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:678-681.
72. Van der Heijde D, Landewé R, Einstein S et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1324-1331.
73. Van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-3070.
74. Van der Heijde D, Landewé R, Maksymowych W et al. Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) therapy for ankylosing spondylitis over 2 years does not demonstrate inhibition of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 2008;58 (suppl):S413 (abstr).
75. Devinck MAS, Mielants H, van den Bosch F. Long-term efficacy and safety of infliximab in patients with active spondyloarthritis: results of an 8-year follow-up study (abstr). *Ann Rheum Dis* 2009,68 (suppl 3):S633 (abstr).
76. Hoehle M, Finkenstaedt M, Maas R. Efficacy and safety of etanercept monotherapy in patients with ankylosing spondylitis - treatment period of > 7 years. *Ann Rheum Dis* 2009,68 (suppl 3):S631 (abstr).
77. Van der Heijde D, Breban M, Mease P et al. Sustained clinical response and quality of life improvement through 4 years of adalimumab treatment in the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009,68 (suppl 3):S624(abstr).
78. Braun J, van der Heide D, Deodhar A et al. Golimumab, a new, human, TNF antibody administered subcutaneously every 4 weeks, in ankylosing spondylitis (AS): 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled go-raise study. *Ann Rheum Dis* 2009,68 (suppl 3):S629 (abstr).
79. Sieper J. Can structural damage be prevented in ankylosing spondylitis? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:335-339.
80. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971;30:213-223.

81. Ball J. The enthesopathy of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1983;22(Suppl 2):25-28.
82. Bywaters EGL. Pathology of the spondyloarthropathies. U: *Spondyloarthropathies*, ed A Calin, Grune & Stratton, Orlando 1984;43-68.
83. Maksymowych W, Chyowchanwisawakit P, Cleare T et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:93-102.
84. Mladenović V. Rana dijagnoza ankilozirajućeg spondilitisa. *Acta rheum Belgrad* 1981;11:47-57.
85. Mladenović V. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *EULAR Bull* 1981;11:73-76.
86. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-543.
87. Botteman MF, Hay JM, Luo MP et al. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom. *Rheumatology* 2007;46:1320-1328.
88. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S et al. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade®). *Rheumatology* 2004;43:1158-1166.
89. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade®) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada. *J Rheumatol* 2006;33:732-740.
90. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J et al. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data. *Scand J Rheumatol* 2008;37:62-71.
91. Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF $\alpha$  antibody infliximab. *Rheumatology* 2007;46:1450-1453.
92. Toussaint S, Karter S, Wassenberg S. Successful treatment of neutrophilic granulomatous dermatitis with rituximab in a patient with rheumatoid arthritis and spondylitis ankylosing. A case report. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (suppl 3):317.
93. Schleenbecker H, Streubel K, Stork Müller K. Improvement of refractory ankylosing spondylitis in response to infliximab: a case report. *Ann Rheum Dis* 2008;67 (suppl 3):626.
94. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blockers naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed. *Arthr Rheum* 2010;62:1290-1297.
95. Haibel H, Sieper J. Editorial review: how early should ankylosing spondylitis be treated with a tumor necrosis factor-blocker. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:388-392.
96. Keeling S, Oswald A, Mallon C et al. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup. *J Rheumatol* 2006;33:558-561.
97. Jois RN, Leeder J, Gibb A et al. Low dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis-clinically and cost-effective. *Rheumatology* 2006;45:1566-1569.
98. Imman RD, Maksymowych WP. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatology* 2010;37:1203-1210.
99. Braun J, van der Heide D, Deodhar A et al. Golimumab, a new, human, TNF antibody administered subcutaneously every 4 weeks, in ankylosing spondylitis (AS): 104 week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled, go-raise study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (suppl 3): 629 (abstr).
100. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES et al. MRI in predicting a major clinican response to antitumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1276-1281.
101. Baraliakos X, Haldman F, van der Heide D et al. Radiographic findings after 5 years of infliximab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;28:633 (abstr).
102. Haibal H, Poddubny D., Rios V et al. Radiographic progression in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis treated with adalimumab over 2 years in comparison to a historical control group. *J Rheumatology* 2010;28:609 (abstr).
103. Sieper J. Long-term outcome of anti-TN F therapy. *J Rheumatol* 2010;28:601 (abstr).



S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

**BIOLOGIC (ANTICYTOCIN) THERAPY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS**

VLASTIMIR MLADENOVIĆ

*The introduction of biological agents represents a great innovation in the treatment of inflammatory rheumatic disease. For ankylosing spondylitis (AS) only anti-TNF drugs (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) are efficacious. Combination with disease modifying antiinflammatory drugs (sulfasalazine, methotrexate) has no additional benefit. There is no evidence that any TNF inhibitors is more effective than any other and that any anti-TNF drug should be used as a first choice. When one anti-TNF drug is ineffective switching to another drug may be effective. Their therapeutic effect is symptomatic: reduction of pain and stiffness, improvement of function and quality of life. Flares usually occur after discontinuation of TNF blocking agents. When the drug is restarted recapture occurs in over 80% of patients. The best effect is obtained in patients with early and high evolutive disease but they are also effective in advanced (bamboo spine) but active AS. There is no convincing evidence that TNF inhibitors slow radiographic progression, even after long period of treatment.*

*The rate of improvement is assessed with Assessment in Ankylosing Spondylitis criteria as ASAS20, ASAS50, and ASAS70 (ie. improvement of 20%, 50% or 70%). In author's (V.M.) view ASAS20 denotes an ineffective therapy. For definite assessment of therapeutic effect of anti-TNF drugs, especially with regard to the prevention of structural damage and safety, a long-term research and experience is necessary.*

**Key words:** *Ankylosing spondylitis, anti-TNF drugs, etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, therapeutic effect*

<sup>1</sup>Institut za reumatologiju, Beograd

<sup>2</sup>Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu KCS

<sup>3</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

## MESTO MAGNETNE REZONANCIJE U DIJAGNOZI RANOG REUMATOIDNOG ARTRITISA

NIKOLA GAVRILOV<sup>1</sup>, MIHAIL GAVRILOV<sup>2</sup>, BOJAN BANKO<sup>2</sup>,  
GORAN RADUNOVIĆ<sup>1</sup>, MIODRAG ĐOKIĆ<sup>3</sup>

**KRATAK SADRŽAJ:** *Strukturno oštećenje zglobova, ključni ishod reumatoidnog artritisa, tradicionalno se meri sistemima bodovanja koja se zasnivaju na klasičnim radiografijama. Međutim, na ovaj način se prikazuju samo kasni znaci bolesti, kada je mogućnost lečenja znatno umanjena. Magnetna rezonancija (MR) otkriva erozivne promene u ranom reumatoidnom artritisu sa većom senzitivnošću nego radiografija. MR omogućava i direktno prikazivanje i procenu sinovitisisa, kao primarne lezije u ovom oboljenju, kao i edem kosne srži, koji je isključivo nalaz na MR i koji predstavlja „glasnika“ koštanih erozija. Zbog ovih prednosti, MR ima veliki potencijal u praćenju aktivnosti bolesti i efekata terapije i u svakodnevnoj kliničkoj praksi i u kliničkim studijama.*

**Ključne reči:** *magnetna rezonancija, rani reumatoidni artritis, sinovitis, edem kosne srži, koštane erozije*

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (1-2); 49-58*

### UVOD

Definicija reumatoidnog artritisa (RA) je, ponekad, nedovoljno precizna, ali se pod ovim terminom, uobičajeno, podrazumeva simetrični, perzistentni i destruktivni artritis, koji je često udružen sa prisustvom reumatoidnog faktora (RF) i/ili antitela na ciklični citrulisani peptid (ACPA) u serumu.

Razvoj efikasnih bioloških lekova i nova terapijska strategija zahtevali su uvođenje termina *rani artritis*, kako bi se naglasila potreba za što ranijom supresijom zglobnog zapaljenja, a samim tim i sprečavanjem nastanka strukturnih oštećenja i funkcijske nesposobnosti. Sam termin nije jasno definisan u literaturi, a sa razvojem novih testova za postavljanje rane dijagnoze postaje „pokretna meta“ savremenih dijagnostičkih i terapijskih protokola. Većina auto-

ra ga koristi da označi bolest koja traje kraće od godinu dana od pojave prve klinički prepoznate epizode artritisa (1-3).

Tok ranog artritisa je različit: on može da se razvije u definitivni reumatoidni artritis ili u neku drugu definisanu artropatiju, ali i da se spontano povuče ili da ostane nediferentovan. Kako bi se što bolje mogao predvideti i kontrolisati ishod ranog artritisa, neophodno je, pre svega, prepoznati samo zapaljenje zgloba, zatim isključiti druga oboljenja zglobova i, na kraju, proceniti rizik za nastanak perzistentnog, erozivnog, ireverzibilnog artritisa, kako bi se na vreme započela odgovarajuća, agresivna terapija.

## DIJAGNOZA REUMATOIDNOG ARTRITISA

RA nema ni jedan patognomoničan klinički, radiološki ili imunološki nalaz, a zbog postojanja vremenski uskog terapijskog „prozora“ (po nekim autorima i do 3 meseca) (4), raste potreba za senzitivnijim i specifičnijim metodama za dijagnostiku i za praćenje aktivnosti bolesti i stepena oštećenja zglobova. Do nedavno aktuelni American College of Rheumatology (ACR) klasifikacioni kriterijumi iz 1987. godine (tabela 1.), koji se još uvek široko koriste, sačinjeni su na osnovu podataka dobijenih od bolesnika koji već boluju od RA, pa je, kada se radi o ranom artritisu, njihov značaj i prognostička vrednost zanemarljiva. Novi ACR/EULAR (The European League Against Rheumatism) klasifikacioni kriterijumi iz 2010. godine (tabela 2.) redefinišu postojeći pojam RA, fokusirajući se pre na one pojave u ranom artritisu koje su povezane sa perzistentnim i/ili erozivnim tokom bolesti, nego na njene kasne posledice (5).

Tabela 1. ACR klasifikacioni kriterijumi za RA iz 1987. godine

1. Jutarnja ukočenost koja traje više od 1 sata
2. Artritis 3 ili više zglobnih područja
3. Artritis na bar jednom zglobu šaka
4. Simetričnost artritisa
5. Reumatoidni noduli
6. Pozitivan RF
7. Radiografske promene
preuzeto iz Arnett FC et al. Arthritis Rheum 1988;31:315-24

Kriterijumi 1-4 moraju biti prisutni najmanje 6 nedelja

Za klasifikaciju RA neophodno je prisustvo najmanje 4 kriterijuma

Tabela 2. ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za RA iz 2010. godine

Kada treba bolesnika ispitivati u pravcu ranog RA:	
1) prisustvo bar jednog zgloba sa definitivnim sinovitisom (otok)	
2) prisustvo sinovitisa koji se ne može objasniti drugom bolešću	
Zbir od najmanje 6 bodova je neophodan za klasifikaciju bolesnika kao obolelog od RA	
<i>broj bodova</i>	
<b>A. Zahvaćenost zglobova</b>	
1 veliki zglob	<b>0</b>
2-10 velikih zglobova	<b>1</b>
1-3 mala zgloba	<b>2</b>
4-10 malih zglobova	<b>3</b>
više od 10 zglobova (najmanje 1 mali)	<b>5</b>
<b>B. Serologija</b>	
Negativan RF i negativan ACPA	<b>0</b>
Niskopozitivan RF ili niskopozitivan ACPA	<b>2</b>
Visokopozitivan RF ili visokopozitivan ACPA	<b>3</b>
<b>C. Reaktanti akutne faze</b>	
Normalan CRP i normalna SE	<b>0</b>
Povišen CRP ili ubzana SE	<b>1</b>
<b>D. Trajanje simptoma</b>	
kraće od 6 nedelja	<b>0</b>
6 nedelja i duže	<b>1</b>
<b>Preuzeto iz Aletaha D et al. (5)</b>	

Radiografija i dalje predstavlja zlatni standard i metodu izbora u dijagnostici RA, pre svega zbog svoje dostupnosti i reproducibilnosti u pogledu otkrivanja strukturnih oštećenja zglobova. Međutim, čak i do 70% bolesnika sa ra-

nim RA nema znakova zapaljenja na radiografijama šaka, jer ova metoda nema mogućnost prikazivanja osnovnog patološkog supstrata kod RA- sinovitisa (6, 7). Nove imidžing metode, kao što je magnetna rezonancija (MR) i ultrazvuk omogućavaju istovremeno prikazivanje i nekoštanih struktura. Time je omogućen uvid u odnos između osteitisa, sinovitisa i erozija, pa se na taj način stiče i predstava o samoj patogenezi zapaljenskog oštećenja zglobova. MR je najsenzitivnija metoda za procenu stanja struktura uključenih u proces zapaljenja, a njena superiornost u odnosu na radiografiju je dokazana nizom kliničkih ispitivanja (tabela 3.) (6, 8, 9).

MR omogućava trodimenzionalni, višeslojni pregled regije od interesa, što uz visoku rezoluciju slike, odsustvo jonizujućeg zračenja, sve veću dostupnost i nižu cenu, povećava njenu ulogu u dijagnostičkom algoritmu RA.

Tabela 3. Usporedni prikaz prednosti i mana radiografije i MR u proceni RA

	<b>radiografija</b>	<b>MR</b>
Cena opreme	niska	visoka
Cena rada i održavanja	niska	visoka
Vreme potrebno za dobijanje slike	srednje	veliko
Rizik od ubrizgavanja kontrasta	ne	minimalan
Neophodnost pri odobravanju bioloških lekova	uvek	ne
Otkrivanje ranog RA	veoma teško	izvrsno
Otkrivanje edema kosti	nemoguće	izvrsno
Otkrivanje sinovitisa	nemoguće	izvrsno

## STANDARDIZACIJA MR PROTOKOLA ZA REUMATOIDNI ARTRITIS

Postojanje većeg broja tehnika pregleda u proceni ranog artritisa otežava interpretaciju i upoređivanje nalaza. Zbog toga je 1999. godine formirana Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) MRI grupa, sa ciljem da poboljša i standardizuje tehniku pregleda i interpretaciju MR nalaza u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika sa RA. Ova grupa je predložila standardizovane definicije MR patoloških nalaza kod RA (sinovitis, edem kosne srži, erozija), sistem za evaluaciju MR nalaza na zglobovima šaka i ručja- Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring system (RAMRIS) i dala je osnovne preporuke za korišćenje najadekvatnijih MR sekvenci (tabela 4.) (10-11).

Tabela 4. RAMRIS preporuke i definicije OMERACT MRI grupe

<b>A. Set osnovnih MR sekvenci</b>
Savetuje se da sva buduća MR ispitivanja koja se bave procenom zapaljenskih i destruktivnih promena kod RA uključe barem jedno od sledećih:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prikaz u dve ravni* sa T1w sekvencom pre i posle i.v primene gadolinijumskog kontrasta**</li> <li>• T2w sa gašenjem masti (FS-fat saturation) ili, ako ona nije moguća, STIR (short tau inversion recovery) sekvenca</li> </ul>
* Može se dobiti korišćenjem dvodimenzionalne sekvence u dve ravni ili trodimenzijalnom sekvencom sa izometričnim voxelima u jednoj ravni, koji dozvoljavaju rekonstrukciju u drugim ravnima.
** Intravenski gadolinijum, verovatno, nije neophodan ukoliko se procenjuju samo destruktivne promene (koštane erozije).
<b>B. Definicije važnih MR patoloških nalaza kod RA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinovitis: zona u sinovijalnom odeljku koja pokazuje postkontrastno pojačanje iznad uobičajenog* u širem pojasu od normalne debljine sinovije</li> <li>• Koštana erozija: oštro ograničena koštana lezija jasne jukstaartikularne lokalizacije i tipičnih karakteristika signala**, koja se vidi u dve ravni sa prikazom kortikalnog defekta u barem jednoj***</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edem kosne srži: lezija**** u trabekularnoj kosti, nešto ograničenih ivica i karakteristike signala koji odgovara povećanom sadržaju vode*****</li> </ul>
<p>* Pojačanje se procenjuje upoređivanjem sa slikama dobijenim T1w sekvencom pre i posle primene kontrastnog sredstva.</p> <p>** U T1w sekvenci ovo je predstavljeno gubitkom normalno niskog intenziteta kortikalne kosti i gubitkom normalno visokog intenziteta trabekularne kosti. Brzo postkontrastno pojačanje ukazuje na prisustvo aktivnog, hipervaskularnog panusa u eroziji.</p> <p>*** Druge fokalne koštane lezije ( i metastaze) moraju biti isključene.</p> <p>**** Može se javiti samostalno ili u okolini erozije ili neke druge koštane lezije..</p> <p>***** Visok signal na FS i STIR sekvencama, nizak intenzitet na T1w.</p>
<p>C. Skoring sistem (OMERACT 2002 RAMRIS)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinovitis: procenjuje se u tri područja ručja ( distalni radioulnarni, radiokarpalni i karpometakarpalni zglobovi) i u svakom od MCP zglobova. Prvi karpometakarpalni i prvi MCP se ne boduju. Koristi se skala od 0 do 3. Skor 0 je normalan nalaz, a 1-3 (blag, umeren, težak) su trećine u odnosu na maksimalno očekivano pojačanje u sinovijalnom odeljku.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koštane erozije: svaka kost ( ručje: karpalne kosti, distalni radijus, distalna ulna, baze metakarpalnih; MCP zglobovi: glave metakarpalnih i baze proksimalnih falangi) se posebno boduje. Koristi se skala od 0 do 10, u zavisnosti od odnosa erodirane kosti u poređenju sa „procenjenim koštanim volumenom“, a posmatrano na svakoj dostupnoj slici- 0: nema erozije, 1-10% kosti je erodirano, 2-20% itd. Za duge kosti, „procenjeni koštani volumen“ se posmatra u odnosu na zglobnu površinu ( ili njenu najbolje procenjenju poziciju, ako nije prisutna) do dubine od 1 cm, a u karpalnim kostima u celoj kosti</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edem kosne srži: svaka kost se boduje posebno (kao za erozije). Skala je od 0 do 3, na osnovu proporcije edematozne kosti; 0: bez edema, 1:do 33%, 2: 34-66%, 3: 67-100%.</li> </ul>
<p>Preuzeto iz Ostergaard M et al. (10)</p>

Zbog čestog zahvatanja ručja i metakarpofalangealnih (MCP) zglobova kod RA, njihovog korišćenja u tradicionalnim kliničkim i radiološkim sistemima procene aktivnosti bolesti i velike količine podataka MR koji se odnose upravo na njih, akcenat je stavljen na ove zglobove. Međutim, nekoliko studija je pokazalo da se pregledom MR u ranom RA mogu naći tipične koštane lezije

na stopalima, čak i kada je nalaz na radiografijama uredan. Kako se radiografske promene na stopalima mogu javiti i ranije nego one na šakama, moguće je da su upravo zglobovi stopala primarno zahvaćeni u ranom RA (12). Podaci iz kliničkih studija ukazuju na dobro intra- i interistraživačko slaganje između obučanih ispitivača i ukazuju na povećanu senzitivnost na promene u broju zglobnih oštećenja korišćenjem ovog sistema u poređenju sa radiografijama, dok je validnost MR procene zglobnog zapaljenja i oštećenja prethodno jasno pokazana (13-15). Radi lakše obuke novih radiologa, 2005. godine ista grupa je razvila referentni atlas sa prikazima osnovnih nalaza, koji služi kao vodič za njihovo bodovanje (16, 17).

### INDIKACIJE ZA MR PREGLED

Postoji nekoliko kliničkih situacija u kojima MR može biti od velike koristi u evaluaciji artritisa:

1. U slučaju sumnje na zapaljensku bolest zglobova, da bi se potvrdilo prisustvo ili odsustvo sinovitisa, tenosinovitisa, edema kosti ili erozija.
2. Kod bolesnika sa ranim artritismom, u cilju diferencijalne dijagnoze ( npr detekcija entezitisa, što sugeriše na postojanje spondilartropatije)
3. Kod ranog RA u cilju prognoze i procene početnog stanja zglobnog oštećenja, radi postavljanja definitivne dijagnoze i klasifikacije bolesnika
4. Radi dugoročnog praćenja efekta terapije u kliničkim ispitivanjima ( ova indikacija je još uvek u fazi odobravanja) i svakodnevnom kliničkom radu.

### MR TEHNIKA PREGLEDA

Iako su u ranom RA, ručje i šaka, obično, bilateralno zahvaćeni, pojedini autori snimaju samo dominantnu ili bolniju stranu, pretpostavljajući da zahvaćenost zglobova na suprotnoj strani ne može biti veća, čime značajno skraćuju vreme pregleda.

Regija od interesa za MR prikaz su ručje, MCP

i PIP zglobovi. Koriste se različite strategije u postupku akvizicije slike, a najčešće korišćena podrazumeva odgovarajuće zavojnice za distalno ručje, karpus i MCP zglobove. Ova regija se može zajedno prikazati u polju pregleda (FOV-field of view) od 120 do 160 mm. Na ovaj način dobijena slika predstavlja dobar kompromis između anatomske pokrivenosti i prostorne rezolucije (18,19). Za optimizaciju prostorne rezolucije, MR prikaz se može ograničiti na ručje, sa FOV 80-120 mm (20-23), ili na MCP regiju sa FOV 100-140 mm (24-26). Dobijanje MR slika ručja i MCP zglobova simultanim korišćenjem dve različite zavojnice ili jedne koja se sukcesivno premešta u obe anatomske regije sa malim FOV (80-120 mm) dopušta širu anatomsku pokrivenost i bolju prostornu rezoluciju, ali zahteva više vremena. Preporučena debljina slojeva je 3-4 mm, sa razmakom od 0.3 do 0.4 mm (10). Ostale preporuke od strane OMERACT grupe date su u tabeli br. 4. Većina istraživača se pridržava datih sugestija, sa ciljem standardizacije MR pregleda kod RA.

## OSNOVNI PATOLOŠKI MR NALAZ KOD REUMATOIDNOG ARTRITISA

### Sinovitis

Sinovitis je najranija abnormalnost kod RA. Pokazano je da je MR senzitivnija metoda od kliničkog pregleda u detekciji sinovitisa kod bolesnika sa RA. Sinovija, koje oblaže zglobne šupljine, burze i tetivne ovojnice je, obično nedovoljne debljine, da bi se mogla uočiti na MR prikazu (27). MR znaci sinovitisa uključuju povećani sinovijalni volumen, povećan sadržaj vode, postkontrastno pojačanje ili kombinaciju navedenog. Sinovitis daje signal srednjeg do niskog intenziteta u T1w sekvenci, a zbog povećanog sadržaja vode, visok u T2w sekvenci. Gašenje signala masti iz T2w sekvence jasnije ograničava raširenost zapaljenskog procesa (28-30). Sinovitis i zglobni izliv se teško razlikuju na MR bez aplikacije kontrasta, međutim, sinovitis daje manji intenzitet signala na T2w od izliva (27). Korišćenje intravenskog kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma igra važnu ulogu u otkrivanju i

karakterizaciji sinovitisa, posebno u T1w sekvenci (28-30). Akutni sinovitis daje postkontrastno pojačanje neposredno nakon i.v. aplikacije, za razliku od izliva, koji ga u toj, ranoj fazi, nema. Rana faza traje, otprilike, 5 minuta posle primene kontrastnog sredstva. Ukoliko su slike dobijene nakon 10 minuta, deo kontrasta može difuzijom preći u zglobnu šupljinu (31), čime se gubi mogućnost tačne delineacije sinovitisa, tj. doći će do njegovog preuvaličavanja (30). Plato koncentracije kontrasta u sinovijalnoj tečnosti dostiže se nakon 30 minuta i održava se u toku 1 sata (31). Fibrozni panus, koji se sreće u odmaklim stadijima RA, prikazuje se kao relativno avaskularna struktura nakon aplikacije kontrasta (27-29). Na T2w sekvenci, ovakav panus, sa srednjim do niskim intenzitetom signala, može se razlikovati od aktivnog sinovitisa i zglobnog izliva (27). MR-om nađen sinovitis ima prognostičku vrednost za budući razvoj erozija u toku perioda praćenja bolesnika (20-22, 24, 32).

### Zglobni izliv

Izliv se javlja rano kod RA i obično je udružen sa sinovitisom (29, 30). Da bi se otkrio mali izliv u malim zglobovima, kao što su MCP zglobovi, od velike pomoći je upoređivanje sa suprotnom stranom. Kao što je rečeno, primena kontrastnog sredstva ili adekvatnih sekvenci je neohodno za razlikovanje izliva od sinovitisa.

### Edem kosne srži

Iako je edem kosne srži nespecifičan nalaz i može se naći i u traumatskim i neoplastičnim lezijama, pokazano je da je njegovo postojanje, posebno u ranom toku bolesti, od velikog značaja za postavljanje dijagnoze (20, 22, 34-37). Manifestuje se kao neoštro definisana promena signala u trabekularnoj kosti, visokog intenziteta u T2w FS i STIR sekvenci, kao i visokog intenziteta nakon aplikacije kontrasta. U T1w sekvenci, edem kosne srži ima nizak intenzitet signala, ali je ova promena manje primetna od onih u drugim sekvencama. Edem kosne srži se nalazi kod 39-75% bolesnika koji boluju kraće od godinu dana od RA, a u 68% onih koji bolu-

ju više od 3 godine (20, 24, 34, 37). U ranom RA, edem kosne srži je, uglavnom, lokalizovan subhondralno, što se jasno prikazuje u MCP i PIP zglobovima, dok u karpalnim kostima može zahvatiti i deo kosti udaljen od subhondralne površine (24, 38). Edem kosne srži može da se nađe kao izolovan nalaz ili u okolini koštane erozije i smatra se da je u pitanju potencijalno reverzibilan fenomen (22), koji patohistološki odgovara zapaljenskom ćelijskom infiltratu (39, 40). Smatra se da je edem kosne srži vrlo rani marker zapaljenja, jer njegovo prisustvo korelira sa povećanim nivoom reaktanata akutne faze (SE, CRP) i skalama za procenu aktivnosti bolesti (23, 41-43). Takođe, on je usko povezan i sa stepenom sinovitisa i udružen je sa nastankom erozivnih promena, što ga čini „glasnikom“ erozija (22, 26, 44, 45). Zanimljivo je da edem kosne srži nije nađen kod bolesnika sa artralgijskim (37) i kod zdravih osoba, kod kojih se povremeno nalaze promene koje odgovaraju sinovitisu ili malim koštanim erozijama (46).

### Koštane erozije

Prisustvo erozija kod bolesnika sa RA predstavlja ključni nalaz, s obzirom da one ukazuju na ireverzibilno zglobno oštećenje (33, 42, 47). Na radiografijama, prisustvo erozija se vidi kao prekid kontinuiteta korteksa, pri čemu trabekule izgledaju nepokrivene i bez kortikalisa. MR otkriva više koštanih erozija u ručju i šaci kod ranog RA, nego radiografija: 45-72% (21, 48) prema 8-40% (41) u prvih 6 meseci trajanja bolesti. Detekcija erozija u ranoj fazi RA predstavlja prognostički loš znak za funkcijski ishod bolesti (47, 49). Nasuprot tome, neophodno je prepoznati i one bolesnike kod kojih, zbog blagog toka bolesti nije neophodna agresivna terapija. Tako, npr, kod 82% bolesnika kod kojih na početku bolesti nisu uočene erozivne promene, ni nakon 2 godine nemaju radiografski uočljivih erozija (21). Zahtev OMERACT MRI grupe da se erozija mora detektovati u najmanje 2 ravni ima za cilj da smanji broj lažno pozitivnih nalaza, koji su, često, posledica parcijalnog volumenskog efekta i anatomskih varijanti, pre svega otvora za nutritivne krvne sudove i pripoja

ligamenata. Erozijske se, najpre, javljaju u tzv „golinim regijama“, u kojima nema hrskavice, a nastaju kao rezultat sinovijalne proliferacije. Ovo se najbolje uočava u MCP zglobovima. U jednoj studiji je pokazano da se male koštane erozije mogu videti u ručju i metakarpalnim kostima u dve ravni i kod 2% zdravih osoba (46). Za razliku od nalaza kod bolesnika, ove promene ne pokazuju postkontrasto pojačanje i nisu udružene sa edemom kosti.

### Tenosinovitis

Za sada ne postoji OMERACT definicija tenosinovitisa, iako je tenosinovitis ručja i šaka čest, a povremeno i dominantan nalaz kod ranog RA. MR znaci tenosinovitisa uključuju prisustvo tečnosti u tetivnom omotaču, zadebljanje ili postkontrasto pojačanje sinovije tetivnog omotača, ili kombinaciju navedenog (50-52). Mala količina tečnosti se i normalno nalazi u tetivnim omotačima ručja, posebno u ekstenzornima šake, što može predstavljati problem u dijagnostici kod nekih bolesnika sa ranim RA. Kada je prečnik sloja tečnosti u tetivnom omotaču manji od dijametra odgovarajuće tetive, smatra se da izliv nije prisutan (51). Neki autori navode normalnu debljinu tečnosti u omotaču tetive do 1 mm (53). Kao i kod sinovitisa, postkontrasto pojačanje se i ovde smatra znakom tenosinovitisa i korišćenje T1w FS se preporučuje radi boljeg prikaza raširenosti zapaljenskih promena. Kod ranog RA, češće su zahvaćene tetive ekstenzora od fleksora, pri čemu je najčešće zahvaćena tetiva m. extensor carpi ulnaris-a (50). Tenosinovitis fleksora viđen na MR šake je jak pozitivan prognostički faktor za rani RA. Kombinacijom ovog faktora sa ACPA ili RF daje još jaču povezanost (54). Ruptura tetiva kod bolesnika sa RA nije redak nalaz. Dorzalni tenosinovitis ručja je često udružen sa rupturom odgovarajućih tetiva. Zadebljanje, istanjenje ili kompletan prekid kontinuiteta tetive na MR prikazu ukazuju na parcijalnu ili totalnu rupturu tetive; u jednoj seriji od 43 bolesnika sa RA koji su bolovali kraće od 4 godine, MR pregledom je nađena parcijalna ruptura kod 8%, a totalna kod 3% bolesnika (53).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA REUMATOIDNOG ARTRITISA I SPONDILARTROPATIJA

Kliničke manifestacije spondilartropatija uključuju, često i periferne zglobove, naročito kada je u pitanju psorijazni artritis, koji se, najčešće, prezentuje kao poliartritis. Ovo može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na RA, posebno kada je u pitanju psorijazni artritis bez dermatološke manifestacije, tzv „arthritis psoriatica sine psoriasis“. Osim poznatih radiografskih razlika u prezentaciji ove dve bolesti, MR daje dodatni doprinos u rešavanju dijagnostičke dileme: nalaz entezitisa ide u prilog psorijaznog artritisa, kao i prisustvo periostitisa (19) i edema kosti u dijafizama falangi (55) ( kod RA se nalazi subhondralno). Sinovitis se češće sreće kod RA, dok nalaz tenosinovitisa fleksora šake pre ukazuje na psorijazni artritis.

### MOGUĆA ULOGA MR

U skorijoj budućnosti može se očekivati znatno veća uloga MR u dijagnostici i praćenju bolesnika sa RA, a neke od mogućih su:

1. Ispitivanje patogeneze bolesti, zbog odličnog prikaza svih zglobnih struktura i razvoja sve moćnijih aparata koji fokus interesovanja spuštaju na ćelijski nivo;
2. Praćenje efikasnosti lečenja i aktivnosti bolesti: pokazano je da MR može da dokaže progresiju bolesti i u slučajevima kada postoji jasno kliničko poboljšanje, što sugeriše njenu moguću veliku ulogu u monitoringu aktivnosti bolesti. Međutim, MR još uvek nije priznata metoda za praćenje efikasnosti terapije;
3. Prognoza ishoda bolesti: verovatnoća nastanka koštanih erozija je u direktnoj srazmeri sa ocenom stepena sinovitisa i prisustvom edema kosti; odsustvo erozija na početku bolesti je dobar prognostički znak. Prema istraživanjima, MR može da predvidi i ishod funkcionalnog statusa bolesnika (47,49);
4. Nekoliko autora je predlagalo da se MR nalaz zglobnih promena uključi u ACR klasifikacione kriterijume za RA (57). U nekim

studijama je pokazano da uvođenje ove metode značajno povećava senzitivnost kriterijuma (34,56).

### MR NISKOG POLJA

Uprkos ubedljivim dokazima koji ukazuju na veliki značaj MR u dijagnostici RA, visoka cena i loša dostupnost ove metode i dalje predstavljaju prepreku njenoj široj primeni u kliničkoj praksi. MR niskog polja predstavlja alternativu koja može doneti rešenje za ovaj problem. Ovi uređaji zahtevaju manje prostora i zaštite (može se smestiti u običnu sobu), koriste magnetno polje male jačine ( kao što je 0.2T C scan ili 1.0T OrthOne), povećan je komfor bolesnika, dok je njihova cena znatno niža u odnosu na konvencionalne uređaje.

Nedostaci ovih uređaja su, pre svega, posledica smanjenja odnosa signal/šum, koji može uticati na oštrinu slike. MR niskog polja ima mogućnost manjeg broja tehnika akvizicije slike i nema mogućnost gašenja masti, što je neophodno za prikazivanje edema kosti. Zbog toga, ovi aparati koriste STIR sekvencu, koja daje slike slabijee rezolucije. Uprkos ovim nedostacima, pokazano je da je MR niskog polja ekvivalentan konvencionalnim uređajima u proceni erozija, iako je manje senzitivnan za otkrivanje edema i zahteva primenu kontrasta za adekvatan prikaz sinovitisa (57-59). Takođe, MR niskog polja se može koristiti i za prognozu i praćenje aktivnosti bolesti, što je pokazano u nekoliko studija (48).

### ZAKLJUČAK

Vrednost MR u dijagnostici RA ne može biti preceñjena, s obzirom na neophodnost što ranijeg otkrivanja bolesti, pre nastanka ireverzibilnih oštećenja zglobova, jer od pravovremenog započinjanja lečenja zavisi i ishod oboljenja. Zbog toga je kod sumnje na postojanje artritisa neophodno uključiti i MR pregled u standardni dijagnostički protokol. Da bi se to postiglo, neophodno je usvajanje standarda pregleda i interpretacije MR nalaza, kao i što bolja edukacija radiologa koji se bave ovim poljem dijagnostike.



**LITERATURA:**

1. Emery P, Symmons DP. What is early rheumatoid arthritis? definition and diagnosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:13–26.
2. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):55–72.
3. Machold KP, Nell V, Stamm T, Aletaha D, Smolen JS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:282–8.
4. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906–14.
5. Aletaha D, T, Alan J Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8.
6. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjodt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521–8.
7. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995;22:1792–6.
8. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996; 198:185–92.
9. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2128–31.
10. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003; 30: 1385–6
11. Ostergaard M, McQueen F, Peterfy C et al.: MRI in rheumatoid arthritis at OMERACT 2002: Suggested 'core set' of MRI acquisitions, definitions of important joint pathologies, and scoring system (OMERACT 2002 RAMRIS). *Arthritis Rheum* 2002; 46:S526.
12. Calisir C, Murat Aynaci A, Korkmaz C et al. The accuracy of magnetic resonance imaging of the hands and feet in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007;74:362–7.
13. Bird P, Lassere M, Shnier R, Edmonds J: Computerised measurement of magnetic resonance imaging erosion volumes in patients with rheumatoid arthritis. A comparison with existing magnetic resonance scoring systems and standard clinical outcome measures. *Arthritis Rheum* 2003;48: 614–24.
14. Lassere M, McQueen F, Ostergaard M et al.: OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 3: An international multicentre reliability study using the RA-MRI score. *J Rheumatol* 2003; 30: 1366–75.
15. Conaghan P, Lassere M, Ostergaard M et al.: OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 4: An international multicentre longitudinal study using the RA-MRI score. *J Rheumatol* 2003; 30: 1376–9.
16. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 1:i11–21.
17. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 1:i23–47.
18. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, et al. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1097–106.
19. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, et al. Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: findings in contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:351–7.
20. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:350–6.
21. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999;58: 156–63.
22. McQueen FM, Benton N, Perry D, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1814–27.
23. Benton N, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McQueen FM. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63:555–61.

24. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1706–11.
25. Klarlund M, Ostergaard M, Rostrup E, Skjærdt H, Lorenzen I. Dynamic magnetic resonance imaging of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis, early unclassified polyarthritis, and healthy controls. *Scand J Rheumatol* 2000;29:108–15.
26. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:64–71.
27. Narváez JA, Narváez J, Roca Y, Aguilera C. MR imaging assessment of clinical problems in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2002;12:1819–28.
28. Ostergaard M, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:287–99.
29. Sommer OJ, Kladossek A, Weiler V, Czembirek H, Boeck M, Stiskal M. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *RadioGraphics* 2005;25:381–98.
30. Farrant JM, O'Connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. I. Synovitis. *Skeletal Radiol* 2007;36:269–79.
31. Ostergaard M, Klarlund M. Importance of timing of post-contrast MRI in rheumatoid arthritis: what happens during the first 60 minutes after IV gadolinium-DTPA? *Ann Rheum Dis* 2001;60:1050–4.
32. Huang J, Stewart N, Crabbe J, et al. A 1-year followup study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:407–16.
33. Boutry N, Morel M, Flipo RM, Demondion X, Cotten A. Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1502–9.
34. Narváez J, Sirvent E, Narváez JA, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:101–9.
35. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, et al. Contrast-enhanced dynamic and static MRI correlates with quantitative <sup>99m</sup>Tc-labelled nanocolloid scintigraphy: study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1364–73.
36. McGonagle D, Emery P. Classification of inflammatory arthritis. *Lancet* 1999;353:671.
37. Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases. *J Rheumatol* 2001;28:2193–200.
38. Tan AL, Tanner SF, Conaghan PG, et al. Role of metacarpophalangeal joint anatomic factors in the distribution of synovitis and bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1214–22.
39. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1118–24.
40. McQueen FM, Gao A, Ostergaard M, et al. Highgrade MRI bone oedema is common within the surgical field in rheumatoid arthritis patients undergoing joint replacement and is associated with osteitis in subchondral bone. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1581–7.
41. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:91–116.
42. McQueen FM. The use of MRI in early RA. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1597–9.
43. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2154–7.
44. Haavardsholm EA, Břyesen P, Røstergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:794–800.
45. Hetland ML, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K, et al. CIMESTR study group. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTR). *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):384–90.
46. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, et al. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1097–106.
47. Farrant JM, Grainger AJ, O'Connor PJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. II. Erosions. *Skeletal Radiol* 2007;36:381–9.

48. Lindegaard H, Valli J, Hfirslev-Petersen K, Junker P, Rstergaard M. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 2001;60:770–6.
49. Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskeletal Radiol* 2004;8:269–85.
50. McQueen F, Beckley V, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Stewart N. Magnetic resonance imaging evidence of tendinopathy in early rheumatoid arthritis predicts tendon rupture at six years. *Arthritis Rheum* 2005;52:744–51.
51. Rubens DJ, Blebea JS, Totterman SM, Hooper MM. Rheumatoid arthritis: evaluation of wrist extensor tendons with clinical examination versus MR imaging— a preliminary report. *Radiology* 1993;187: 831–8.
52. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Anavim A, Tramma S. Enhanced MR imaging of tenosynovitis of hand and wrist in inflammatory arthritis. *Skeletal Radiol* 2006; 35:814–22.
53. Valeri G, Ferrara C, Ercolani P, De Nigris E, Giovagnoni A. Tendon involvement in rheumatoid arthritis of the wrist: MRI findings. *Skeletal Radiol* 2001;30:138–43
54. Eshed I, Feist E, Althoff CE et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:887-91.
55. McQueen FM, Dalbeth N, Doyle A. MRI in psoriatic arthritis: insights into pathogenesis and treatment response. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:303–10.
56. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000;216:569–75.
57. Conaghan PG, Ejbjerg B, Lassere M, et al. A multicenter reliability study of extremity-magnetic resonance imaging in the longitudinal evaluation of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:857–8.
58. Schirmer C, Scheel AK, Althoff CE et al. Diagnostic quality and scoring of synovitis, tenosynovitis and erosions in low-field MRI of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional MRI *Ann Rheum Dis* 2007;66:522-9.
59. Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, Thomsen HS, Østergaard M. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography *Ann Rheum Dis* 2005;64:1280–7.

---

## SUMMARY

<sup>1</sup>*Institute of Rheumatology, Belgrade,* <sup>2</sup>*Center of radiology and magnetic resonance, Clinical Center of Serbia,* <sup>3</sup>*Medical Faculty, University of Novi Sad*

### MR IMAGING OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

NIKOLA GAVRILOV<sup>1</sup>, MIHAIL GAVRILOV<sup>2</sup>, BOJAN<sup>2</sup>BANKO,  
GORAN RADUNOVIĆ<sup>1</sup>, MIODRAG ĐOKIĆ<sup>3</sup>

*Structural joint damage, a major outcome in rheumatoid arthritis (RA), has traditionally been measured by scoring methods applied to radiological images. However, only the late signs of preceding disease activity can be visualised by radiography. Magnetic resonance imaging (MRI) can detect RA erosive change with greater sensitivity than conventional radiography, particularly in early disease. In addition, MRI allows direct visualisation and assessment of synovitis, the primary lesion in RA, and of bone oedema, a finding unique to MRI and a probable forerunner of bone erosions. Given these advantages, MRI has a major potential as an outcome measure in RA everyday practice and clinical trials.*

**Key word:** *magnetic resonance imaging, early rheumatoid arthritis, synovitis, bone oedema, bone erosions*

Institut za reumatologiju, Beograd

## KORELACIJA OCENA JAČINE BOLA I OPŠTEG ZDRAVSTVENOG STANJA IZMEĐU DECE OBOLELE OD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA I NJIHOVIH RODITELJA

NADA ĐUROVIĆ, GORDANA SUŠIĆ, ROKSANDA STOJANOVIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Cilj rada je da se ispita stepen slaganja u oceni intenziteta bola i opšteg zdravstvenog stanja između roditelja i dece obolele od juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), kao i povezanost između njihovih ocena i parametara aktivnosti bolesti.

Studija je obuhvatila 30 dece obolele od JIA (po ILAR kriterijumima), prosečnog uzrasta 11.56 ( $\pm 5.18$ ) godina, prosečne dužine trajanja bolesti 5.12 ( $\pm 3.45$ ) godina. Ocenu intenziteta bola i opšteg stanja deteta tokom predhodne nedelje na vizuelno analognoj skali (VAS) su davali roditelji i deca starija od 12 godina (19 bolesnika) nezavisno, a istovremeno je lekar dao svoju ocenu o aktivnosti bolesti. Registrovani su sledeći parametri: broj zglobova sa ograničenim obimom pokreta, broj zglobova sa aktivnim artritisom, C-reaktivni protein (CRP) i brzina sedimentacije eritrocita (SE). Stepem slaganja ispitan je pomoću Spearmanovog koeficijenta korelacije ranga ( $\rho$ ).

Rezultati rada pokazuju da postoji jaka povezanost između roditelja i dece u oceni intenziteta bola ( $\rho=0,878$ ) i umerena povezanost u oceni opšteg stanja deteta ( $\rho=0,684$ ). Intenziteta bola i opšte stanje kod svakog bolesnika ponaosob su takođe umereno povezani ( $\rho=0,548$  rod.,  $\rho=0,690$  dete). Ocena lekara o aktivnosti bolesti i zglobne varijable su umereno povezane sa intenzitetom bola i slabo povezane sa opštim stanjem deteta, dok su laboratorijske varijable umereno povezane sa ocenama roditelja, a slabo sa ocenama deteta i za bol i za opšte stanje deteta.

U zaključku možemo reći da se roditelji i deca dobro slažu u oceni intenziteta bola i opšteg stanja deteta, tako da se mišljenje roditelja za malu decu može uzeti kao merodavno. Za razliku od intenziteta bola koji u većoj meri zavisi od stepena aktivnosti bolesti, opšte stanje deteta zavisi i od drugih faktora (psiholoških, socijalnih), pa se zbog toga ne može koristiti kao merilo aktivnosti bolesti.

**Ključne reči:** juvenilni idiopatski artritis; procena bola; opšte stanje; slaganje

*Acta rheum Belgrad* 2010; 40 (1-2); 59-64

### UVOD

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešća hronična reumatska bolest u dečjem uzrastu. Bol je jedan od glavnih problema kod dece sa JIA i utiče na njihove svakodnevne aktivnosti i kvalitet života (1). Studije su pokazale da deca sa JIA imaju nižu toleranciju na bol i niži prag bola nego njihovi zdravi vršnjaci (2,3), kao i da se bol znatno češće javlja kod

ove dece nego što se ranije mislilo (1). Mada postoji opsežna literatura o doživljaju bola kod odraslih sa reumatoidnim artritisom i osteoartritisom, do skoro nije posvećivana pažnja bolovima kod dece, jer je smatrano da deca sa artritisom imaju manje bolove nego odrasli pacijenti (4). Ovo je posledica ranijih istraživanja koja su kod dece koristila neadekvatne merne instrumente za bol, koji nisu bili prilagođeni ni njihovim kognitivni spo-

sobnostima, ni njihovom shvatanju bola i bolesti (1). U skorije vreme za bol kod dece razvijeno je više mernih instrumenata koji su se pokazali pouzdani i verodostojni u populaciji dece sa JIA. Različiti merni instrumenti odgovaraju deci različitog uzrasta. Po nekim autorima vizuelna analogna skala (VAS) može da se koristi već kod dece od 5 godina (5), ali je nekoliko studija pokazalo da deca mlađa od 7 - 8 godina ne mogu da razumeju koncept VAS, čak i kada im se obezbedi adekvatna predhodna edukacija (6,7).

Procena opšteg stanja deteta od strane roditelja je zajedno sa ocenom lekara o aktivnosti bolesti uključena u odabrane pokazatelje aktivnosti bolesti po kriterijumima Američkog udruženja reumatologa (ACR Pediatric 30 cor set) (8), jer su obe mere pokazale da imaju dobre karakteristike, uključujući i osetljivost na bitne kliničke promene. Ipak, korišćenje samo procene roditelja, bez istovremene procene i samog deteta, onemogućava da se vidi da li roditelji i deca isto ili različito sagledavaju zdravlje. Pošto je osećaj bola subjektivan i ličan, procena bola od strane samog deteta ima prednost u odnosu na roditelje, ukoliko je dete dovoljno veliko, tj ukoliko može da proceni bol. Zato postoji potreba da se bolje razume odnos između procena koje vrše nezavisno roditelji i deca (9).

Cilj ovog istraživanja je da se ispita slaganje između roditelja i dece obolele od JIA u oceni intenziteta bola i opšteg stanja deteta, kao i povezanost između ovih ocena i objektivnih parametara aktivnosti bolesti.

## Metodologija

Istraživanjem je obuhvaćeno 30 dece obolele od JIA, uzrasta 1-18 godina, koja su lečena u Institutu za reumatologiju u periodu od decembra 2009. do februara 2010. godine. Sva deca su imala dijagnozu JIA po izmenjenim klasifikacionim kriterijumima Internacionalne lige za borbu protiv reumatizma (International League for Association of Rheumatology - ILAR) (10). Za svako dete su registrovani sledeći podaci: pol, uzrast u trenutku pregle-

da, uzrast na početku bolesti, dužina trajanja bolesti, oblik bolesti prema ILAR kriterijumima. Roditelji su dali usmeni pristanak za učešće u istraživanju.

Roditelji svakog deteta - majka ili otac (ukupno 30), kao i deca starija od 8 godina (19 bolesnika koji su mogli da razumeju koncept vizuelno analogne skale - VAS) su zamoljeni da nezavisno jedni od drugih ocene jačinu bola kod deteta tokom predhodne nedelje na VAS dužine 100mm (0 = bez bolova, 100 = najjači bolovi), kao i opšte stanje deteta tokom predhodne nedelje, takođe na VAS dužine 100mm (0 = vrlo dobro, 100 = vrlo loše). Svako dete je bilo pregledano od strane iskusnog pedijatra reumatologa (GS) koji je obavio kompletan klinički pregled, uključujući i detaljan pregled zglobova. Isti lekar je dao svoju ocenu o stepenu aktivnosti bolesti na odgovarajućoj vizuelno analognoj skali (0 = bez aktivnosti, 100 = maksimalna aktivnost). Od laboratorijskih pokazatelja aktivnosti bolesti zabeležena je brzina sedimentacije eritrocita (SE) i C reaktivni protein (CRP).

## Statistička obrada

Od deskriptivnih statističkih metoda rađeni su: srednja vrednost, standardna devijacija, medijana, i opseg vrednosti za sve kontinuirane numeričke varijable, kao i absolutne učestalosti i procenti za diskontinuirane i atributivne varijable.

Za ispitivanje slaganja ocena između roditelja i dece, kao i slaganja između ovih ocena i objektivnih pokazatelja aktivnosti bolesti (ocena lekara o aktivnosti bolesti, broj ograničeno pokretnih zglobova, broj zglobova sa aktivnim artritidima i laboratorijski pokazatelji aktivnosti bolesti - SE i CRP) korišćen je Spearmanov koeficijent korelacije ranga ( $\rho$ ). Vrednosti  $\rho > 0,7$  odgovaraju jakoj korelaciji, između 0,4 i 0,7 umerenoj korelaciji, a  $\rho < 0,4$  slaboj korelaciji.

Za sve analize korišćen je statistički program SPSS 12.0.

**REZULTATI**

Socio-demografske i kliničke karakteristike pacijenata su date u tabeli 1. Ispitanici su većinom bile devojčice (76.7%), prosečni uzrast dece bio je  $11.56 \pm 5.18$  godina, sa prosečnom dužinom trajanja bolesti  $5.13 \pm 3.45$  godina. Prema ILAR kriterijumima za klasifikaciju JIA

najveći broj dece je imao RF negativan poliartritis i oligoartritis (36.7%), dok je najmanje dece imalo RF pozitivan poliartritis i entenzitis-artritis oblik bolesti (6.7%).

Pokazatelji aktivnosti bolesti i procene roditelja i deteta pokazali su visok stepen varijacije što je evidentno na tabeli 2.

Tabela 1. *Socio-demografske i kliničke karakteristike pacijenata*

	N	%	Srednja vrednost (S.D)	Medijana	Minimum	Maximum
Muško	7	23.3				
Žensko	23	76.6				
Uzrast na početku bolesti			6.44 ( $\pm 4.79$ )	4.08	1.00	15.58
Uzrast u trenutku pregleda			11.56 ( $\pm 5.18$ )	11.92	1.50	17.83
Trajanje bolesti			5.13 ( $\pm 3.45$ )	4.875	0.25	13.84
JIA kategorija						
Sistemski oblik	4	13.3				
Poliartritis RF-	11	36.7				
Poliartritis RF+	2	6.7				
Oligoartritis	5	16.7				
Ekstend. oligoartritis	6	20.0				
Artritis-entenzitis	2	6.7				

Tabela 2. *Rezultati ocene bola i opšteg stanja od strane roditelja i dece, kao i objektivnih pokazatelja aktivnosti bolesti*

	N	srednja vrednost (SD)	medijana	minimum	maximum
Ocena lekara o aktivnosti bolesti (mm) <sup>a</sup>	30	22.27 ( $\pm 28.23$ )	8	0	95
Ocena roditelja - bol (mm) <sup>a</sup>	30	15.67 ( $\pm 22.70$ )	2.5	0	80
Ocena roditelja - opšte stanje (mm) <sup>a</sup>	30	22.33 ( $\pm 27.85$ )	9.0	0	100
Ocena deteta - bol (mm) <sup>a</sup>	19	11.63 ( $\pm 20.09$ )	4.0	0	84
Ocena deteta - opšte stanje (mm) <sup>a</sup>	19	17.58 ( $\pm 30.33$ )	1.0	0	100
Broj ograničeno pokretnih zglobova	30	5.43 ( $\pm 7.31$ )	3.0	0	35
Broj zglobova sa aktivnim artritismom	30	5.47 ( $\pm 8.44$ )	1.5	0	38
Sedimentacija eritrocita (mm/h) <sup>b</sup>	29	24.9 ( $\pm 23.70$ )	16.5	2	86
C - reaktivni protein <sup>c</sup>	30	18.39 ( $\pm 36.85$ )	2.4	0	155.4

<sup>a</sup> Na 100 mm vizuelno analognoj skali (0=najbolje, 100=najgore); <sup>b</sup> normalna vrednost < 20 mm/h;

<sup>c</sup> normalna vrednost < 6

Tabela 3.  
*Korelacija ocena roditelja i dece i objektivnih pokazatelja aktivnosti bolesti*

	Spearmanov koef. $\rho$				
VAS	Lekar-VAS	Broj ograničeno pokretnih zglobova	Broj zglobova sa aktivnim artritismom	CRP	SE
Bol-roditelj	0.618	0.568	0.550	0.477	0.613
Bol-dete	0.542	0.655	0.590	0.291	0.287
Opšte stanje-roditelj	0.377	0.371	0.266	0.411	0.506
Opšte stanje-dete	0.304	0.443	0.313	0.376	0.339

Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) pokazuje da postoji jaka korelacija između roditelja i dece u oceni bola ( $\rho=0.878$ ), i umerena u oceni opšteg stanja deteta ( $\rho=0.648$ ). Takođe, jačina bola samo umereno korelira sa opštim stanjem deteta po oceni i roditelja i dece ( $\rho=0.548$ ,  $\rho=0.690$ ).

Za razliku od jake korelacije u oceni bola između roditelja i dece, korelacija ovih ocena sa procenom lekara o aktivnosti bolesti i zglobnim varijablama je umerena, a sa laboratorijskim varijablama slaba kad su u pitanju ocene deteta. Takođe je ustanovljena slaba korelacija između ocena opšteg stanja deteta (i od strane roditelja i deteta) i svih objektivnih pokazatelja aktivnosti bolesti, osim laboratorijskih gde je povezanost umerena kada se radi o proceni roditelja (tabela 3).

## DISKUSIJA

Prevalencija mišićno-skeletnog bola u opštoj pedijatrijskoj populaciji je 5-20% (11), češće se javlja kod devojčica i starije dece, a u najrizičnijoj grupi, devojčice u adolescenciji, incidenca mišićno-skeletnog bola se približava 50% (1). To sve treba imati u vidu kada se razmatraju bolovi kod dece sa artritismom i njihova veza sa stepenom aktivnosti bolesti.

Predhodna ispitivanja o slaganju između dece i njihovih roditelja u proceni intenziteta bola koji dete oseća su dala različite rezultate (9,12,13). Naši rezultati pokazuju jaku povezanost u oceni bola između roditelja i dece, što ukazuje da roditelji mogu pouzdano da procene

ne jačinu bolova koje ima njihovo dete. Međutim, opšte stanje deteta zavisi i od mnogih drugih faktora (psihosocijalnih, porodičnih odnosa, i dr.) čiji ukupan uticaj na dete roditelji ne mogu adekvatno da procene, tako da je slaganje u oceni opšteg stanja samo umereno između roditelja i dece.

Više istraživača je ispitivalo vezu između intenziteta bola kod dece sa JIA i objektivnih pokazatelja aktivnosti bolesti, kao i funkcijskog stanja deteta, sa ciljem da se odredi da li ocena bola može služiti kao pokazatelj zdravstvenog stanja deteta (14,15,16), ali rezultati nisu bili međusobno saglasni. Ipak, istraživanja koja su se bavila ispitivanjem slaganja u procenama roditelja i lekara, bilo da se radi o bolu ili opštem stanju deteta, su pokazala da je slaganje slabo ili ga nema (9,17,18). Sztajnbock i dr. (18) su ovo protumačili time da ili roditelji prvenstveno sude o svom detetu na osnovu njegove sposobnosti „nošenja“ sa svojom bolešću, ili lekar precenjuje značaj objektivnih manifestacija bolesti kao bitnijih u donosu na detetovo fizičko i psihosocijalno funkcionisanje. Naši rezultati pokazuju da su ocene bola i roditelja i dece umereno povezane sa procenom lekara i zglobnim varijablama, dok je opšte stanje slabo povezano sa objektivnim pokazateljima aktivnosti bolesti. Laboratorijski pokazatelji su takođe umereno povezani sa ocenama roditelja, a slabo sa ocenama dece. Ovakvi rezultati su moguće posledica i dobre kontrole bolesti u ispitivanoj grupi dece, jer je aktivnost bolesti u ovoj grupi generalno niska (VAS lekar - Med 8mm), pa je zbog malog broja zahvaćenih zglobova

bova (broj zglobova sa aktivnim artritismom - Med 1,5; broj ograničeno pokretnih zglobova - Med 3) uticaj bolesti na opšte stanje deteta manje značajan nego kod dece kod koje postoji visoka aktivnost bolesti.

Na sličan način bi se mogla tumačiti i samo umerena povezanost između ocena bola i opšteg stanja deteta koja je dobijena u ovom istraživanju, mada su neka istraživanja pokazala jaku povezanost između ovih ocena (9,17). Po mišljenju tih istraživača jedan od razloga jake povezanosti je i fizička blizina VAS skale za bol i opšte stanje koje se nalaze na kraju upitnika CHAQ jedna ispod druge (9). Jedno od tumačenja je dao Ravelli (17) koji je dokazao da postoji jaka povezanost između varijabli u istoj kategoriji (VAS skale spadaju u kategoriju subjektivnih pokazatelja), dok je povezanost između različitih kategorija slaba (subjektivnih pokazatelja - VAS; mera funkcijske sposobnosti - CHAQ, JAFAR; zglobnih varijabli - broj bolnih, otečenih, ograničeno pokretnih zglobova, zglobova sa aktivnim artritismom; laboratorijskih varijabli - SE,CRP).

Iz rezultata ovog istraživanja zaključujemo da se bolovi kod dece mogu većim delom objasniti stepenom aktivnosti bolesti, što je zaključio i Thasum i saradnici (19). Kod dece sa JIA psi-

hološki faktori su vrlo značajni, kao i faktori okruženja, pa bi se uticanjem na ove faktore moglo uticati i na osećaj bola kod dece. Uticaj ovih, nebioloških faktora na opšte zdravstveno stanje dece verovatno je još veći, naročito kod dece kod koje je bolest slabo aktivna, zbog čega je povezanost opšteg stanja sa stepenom aktivnosti bolesti slaba. Zbog toga bi bilo od koristi da se bihevioralne intervencije fokusiraju na decu kod koje je doživljaj bola i opšte stanje u neskladu sa težinom bolesti.

Ova studija nije istraživala uticaj faktora koji nisu povezani sa bolešću (socio-ekonomski faktori, funkcionisanje porodice, psihički poremećaji kod roditelja i dece, hormonski uticaji - pubertet itd), što je glavno ograničenje u pravilnom tumačenju prirode bola i doživljaja bolesti od strane dece sa JIA.

U zaključku možemo reći da postoji dobra korelacija između roditelja i dece u proceni jačine bola i umerena u proceni opšteg zdravstvenog stanja deteta. Zbog toga se procena roditelja i kod manje dece može prihvatiti kao pouzdana. Jačina bola zavisi od aktivnosti bolesti u umerenom stepenu, ali na opšte stanje deteta veliki uticaj imaju drugi faktori (psihološki, socijalni, adolescenti!).

## LITERATURA

1. Anthony KK, Schanberg LE. Pain in children with arthritis: a review of the current literature. *Arthritis Rheum* 2003;49:272-9.
2. Hogeweg JA, Kuis W, Oostendrop RA, Helders PJ. General and segmental reduced pain thresholds in juvenile chronic arthritis. *Pain* 1995;62:11-7.
3. Thastum M, Zachariae R, Herlin T. Pain experience and pain coping strategies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1091-8.
4. Scott PJ, Ansell BM, Huskisson EC. Measurement of pain in juvenile chronic polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:186-7.
5. Schanberg LE, Sandstrom MJ. Causes of pain in children with arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:31-53.
6. Shields BJ, Cohen DM, Harbeck-Weber C, Powers JD, Smith GA. Pediatric pain measurement using a visual analogue scale: a comparison of two teaching methods. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:227-34.
7. Shields BJ, Palermo TM, Powers JD, Grewe SD, Smith GA. Predictors of a child's ability to use a visual analogue scale. *Child Care Health Dev* 2003;29:281-90.
8. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
9. Garsia-Munitis P, Bandeira M, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Ruperto N, Schivo A, et al. Level of agreement between children, parents, and physicians in rating pain intensity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:177-83.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.



11. Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain* 1991;46:247-64.
12. Doherty E, Yanni G, Conroy RM, Bresnihan B. A comparison of child and parent ratings of disability and pain in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1563-6.
13. Palermo TM, Zebracki K, Cox S, Newman AJ, Singer NG. Juvenile idiopathic arthritis: parent-child discrepancy on reports of pain and disability. *J Rheumatol* 2004;31:1840-6.
14. Vandvik IH, Eckblad G. Relationship between pain, disease severity and psychosocial function in patients with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1990;19:295-302.
15. Ilowite NT, Walco GW, Pochaczewsky R. Assessment of pain in patients with juvenile rheumatoid arthritis: relation between pain intensity and degree of joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 1992;51:343-6.
16. Hagglund KJ, Schopp LM, Alberts KR, Cassidy JT, Frank RG. Predicting pain among children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1989;2:40-8.
17. Ravelli A, Viola S, Ruperto N, Corsi B, Ballardini G, Martini A. Correlation between conventional disease activity measures in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:197-200.
18. Sztajn bok F, Coronel-Martinez DL, Diaz-Maldonado A, Novarini C, Pistorio A, Viola S, et al. Discordance between physician's and parent's global assessments in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;46:141-5.
19. Thastum M, Herlin T, Zachariae R. Relationship of pain-coping strategies and pain-specific beliefs to pain experience in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:178-84.

---

## S U M M A R Y

*Institut of Rheumatology, Belgrade*

### **AGREEMENT IN RATING OF PAIN INTENSITY AND OVERALL WELL-BEING BETWEEN PARENTS AND CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

NADA ĐUROVIĆ, GORDANA SUŠIĆ, ROKSANDA STOJANOVIĆ

*Objective of study is to investigate the agreement between parents and children in rating pain intensity and child's overall well-being, and correlate these parameters and disease activity indicators. The study included 30 pts. with JIA (ILAR criteria), average age 11.56 ( $\pm 5.18$ ) years, average disease duration 5.12 ( $\pm 3.45$ ) years. Pain intensity and child's overall well-being during the previous week was assessed independently by parents and children over 12 years (19 pts) on visual analogue scale (VAS). Physician assessed the child's overall disease activity on VAS (PGA) and the following indicators were recorded also: number of limited motions joints, active joints, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (SE). Spearman's rank correlation ( $\rho$ ) was used as statistical method.*

*Results of the study show that there is a high correlation between child's and parent's assessment of pain intensity ( $\rho=0,878$ ) and moderate in assessment of overall well-being ( $\rho=0,684$ ). Pain intensity and overall well-being of each child are also moderately correlated ( $\rho=0,548$  par.,  $\rho=0,690$  child.). PGA and articular variables are moderately correlated with pain intensity and poorly correlated with overall well-being, while laboratory variables are moderately correlated with parent's assessments and poorly correlated with child's assessments of pain intensity and overall well-being.*

*As a result of this study we can conclude that the parents and children have a good agreement in rating pain intensity and overall well-being. Therefore the parent's opinion for younger children could be accepted as accurate. Opposite of the pain, mainly depended of the disease activity, overall well-being is determined by many other factors as psychological, social, etc and therefore couldn't be used as disease activity indicator in teenage age.*

**Key words:** *juvenile idiopathic arthritis; pain rating; overall well-being; agreement.*

<sup>1</sup> Z.C. Užice, Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Pribojska Banja<sup>2</sup> Institut za reumatologiju Beograd

## UČESTALOST PREDNJE ATLANTOAKSIJALNE LUKSACIJE I KLINIČKE MANIFESTACIJE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

GORDANA ANIČIĆ<sup>1</sup>, SLOBODAN BRANKOVIĆ<sup>2</sup>

*KRATAK SADRŽAJ: Strukturalne promene u reumatoidnom artritisu prisutne su i na vratnoj kičmi, najčešće atlantoaksijalnom segmentu, gde uzrokuju atlantoaksijalnu luksaciju. Sa ciljem ispitivanja učestalosti atlantoaksijalne luksacije i odnosa sa kliničkim manifestacijama, rađena je retrospektivna klinička studija sa 338 pregledanih istorija bolesti bolesnika od reumatoidnog artritisa hospitalizovanih u Institutu za reumatologiju u Beogradu u periodu od 14 meseci. Izdvojeni su bolesnici sa anteriornom atlantoaksijalnom luksacijom dijagnostikovanom na profilnoj radiografiji vratne kičme u punoj mogućoj fleksiji sa veličinom atlantodentalnog intervala  $\geq 3$  mm. Rezultati istraživanja pokazuju da učestalost anteriorne atlantoaksijalne luksacije kod bolesnika sa RA iznosi 34,5 %. Prisustvo anteriorne atlantoaksijalne sublüksacije u korelaciji je sa simptomom bola u vratu ( $p=0,000$ ) i kliničkim nalazom smanjene pokretljivosti vratne kičme ( $p=0,001$ ). Veličina atlantodentalnog intervala (ADI) u korelaciji je sa prisutnim parestezijama ( $p=0,015$ ), smanjenom pokretljivošću vratne kičme ( $p=0,038$ ) i sa patološkim neurološkim nalazom ( $p=0,000$ ). U cilju prevencije neuroloških komplikacija bolesnicima sa bolom u vratu i smanjenom pokretljivošću vratne kičme potrebno je uraditi radiografiju vratne kičme.*

*Ključne reči: reumatoidni artritis, anteriorna atlantoaksijalna luksacija, atlantodentalni interval*

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (1-2); 65-72*

### UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je hronična inflamacijska sistemska bolest. Glavna klinička manifestacija bolesti je prisustvo poliartikularnog, perzistentnog, simetričnog i progresivnog sinovitis. Sinovitis malih zglobova šaka i stopala, sa simetričnom lokalizacijom uz pošteđenost distalnih interfalangealnih zglobova, najtipičnija je odlika RA (1). Zglobna inflamacija dovodi do progresivnog oštećenja zglobova, deformiteta i različitog stepena funkcionalne onemogućenosti. Gubitak hrskavice i erozije periartikularne kosti su karakteristične strukturalne promene u RA, a one su ireverzibilne i

kumulativne. Procena oštećenja vrši se na osnovu radiografije (1).

Prvi podaci o zahvaćenosti vratne kičme u reumatoidnom artritisu datiraju iz 1890. godine kada je Garrod objavio podatak da 36% bolesnika sa RA ima promene i na vratnoj kičmi (2). Najčešće je zahvaćen atlantoaksijalni segment, najpokretljiviji deo kičme. Patoanatomski supstrat je hronični sinovitis na sinovijalnoj membrani oko odontoidnog nastavka. Posledica je oboljenje i razaranje transverzalnog, alarnog i apikalnog ligamenta, što dovodi do luksacije u atlantoaksijalnom zglobovu (1). Pored atlantoaksijalnog zgloba, na subaksijalnom nivou abnormalnosti su promene apofizealnih zglobova (su-

ženje intervertebralnog prostora zgloba, erozije, skleroza). Prisutne su i diskovertebralne promene (suženje diskoidnog prostora, erozije), labavljenje interspinalnih ligamenata koje dovodi do subaksijalnih subluksacija (3). Važnost funkcije ligamenata zglobova glave sa vratom je u sprečavanju prekomernih pokreta. Transverzalni ligament drži prednji luk atlasa u bliskom kontaktu sa densom sprečavajući anteriornu atlantoaksijalnu luksaciju (aAAL). U toku zapaljenske olabavljenosti ili rupture transverzalnog ligamenta pri fleksiji vrata, atlas može kliziti prema napred što uslovljava prednju atlantoaksijalnu luksaciju aAAL (4).

Atlantoaksijalna luksacija može biti anteriorna, vertikalna, posteriorna, lateralna i rotatorna.

**Anteriorna atlantoaksijalna luksacija – aAAL** predstavlja povećanje širine prednjeg atlantoaksijalnog zgloba odnosno atlantodentalnog intervala na vrednost  $\geq 3$  mm. Atlantodentalni interval (ADI) je rastojanje mereno od posteriorne površine anteriornog luka atlasa do anteriornog dela densa duž linije normalne na dentalnu osu (1,5). Prema nekim autorima širina od 3 do 5 mm prednjeg AA zgloba govori u prilog subluksacije, a preko 5 mm upotrebljava se termin luksacija (5). U nekim radovima za signifikantnu uzimana je vrednost od 2,5 mm (6), kao i vrednost od 4 mm (7). Anteriorna atlantoaksijalna subluksacija se prvo konstatuje na snimku vratne kičme u fleksiji, pa je neophodno kod svih bolesnika sa RA pored standardnog profilnog snimka uraditi profilni snimak u punoj mogućoj fleksiji (5). Atlantoaksijalna luksacija (AAL) nalazi se i kod drugih oboljenja. Kod dece sa nespecifičnim infekcijama (mastoiditis) može se razviti spontana AAL. Kongenitalna malformacija kao primarna bazilarna invaginacija, asimilacija atlasa (okcipitalizacija atlasa), displazija densa su mogući uzroci atlantoaksijalne luksacije. Hernijacija apeksa densa kroz membranu tektoriju može izazvati mobilnu atlantoaksijalnu dislokaciju. AAL može se naći i u toku ankilozirajućeg spondilitisa, psorijaznog artritisa, kod dece sa Dawn sindromom kao spontana AAL. AAL može biti i traumatskog porekla (4).

## CILJ RADA

1. Ispitivanje učestalosti prednje atlantoaksijalne luksacije i sa njom održanih kliničkih manifestacija kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom.
2. Ispitivanje kliničkih manifestacija atlantoaksijalne luksacije u zavisnosti od veličine atlantodentalnog intervala (ADI).

## METODOLOGIJA

Ispitivana je učestalost i kliničke manifestacije aAAL kod bolesnika sa RA koji su lečeni u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Radjena je retrospektivna klinička studija analizom 338 istorija bolesti bolesnika hospitalizovanih u periodu od septembra 2006. godine do decembra 2007. godine sa dijagnozom reumatoidnog artritisa prema važećim kriterijumima američkog udruženja reumatologa (ACR) (1). Izdvojeni su bolesnici sa aAAL koja je dijagnostikovana na standardnoj radiografiji, profilnom snimku vratnog dela kičme u punoj mogućoj fleksiji.

Novi kriterijum za aAAL je veličina atlantodentalnog intervala (ADI)  $\geq 3$  mm (1,5). Iz istorija bolesti prikupljani su podaci kao parametri u odnosu na koje je posmatrana aAAS: pol, starost bolesnika, dužina trajanja RA, prisustvo reumatoidnog faktora (RF), simptomi u vezi sa vratnom kičmom (bol u vratu, vrtoglavica, parestezije), klinički nalaz na vratnoj kičmi (obim pokreta), neurološki nalaz, radiografija vratne kičme i drugi dijagnostički postupci, korišćenje pomagala.

Dobijeni podaci obrađeni su metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost, mera centralne tendencije) i analitičkim metodama ( $\chi^2$  test, studentov t test, korelacija). Korišćen je program SPSS 10, Windows.

## REZULTATI

Od 338 pregledanih istorija bolesti radiografiju vratnog dela kičme imalo je 116 bolesnika (34,3%). Bez radiografskog nalaza je 222 bolesnika (65,7%). Od 116 bolesnika sa radiografi-

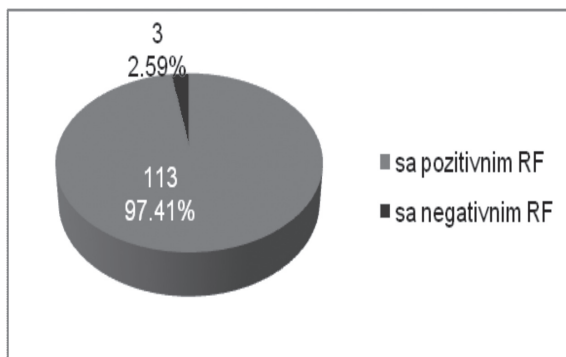
jom vratnog dela kičme 40 bolesnika (34,5%) je imalo aAAL.

Prosečna starost bolesnika je 60 godina (od 22 do 80 god). Bilo je 275 (81,4%) žena i 63 (18,6%) muškaraca.

**Utvrđivanje povezanosti prisustva aAAL i dužine trajanja bolesti:** Prosečna dužina trajanja bolesti je 10,7 godina (od 2 meseca do 42 godine). Prosečna dužina trajanja bolesti ispitanika sa aAAL je 14,2 godina, a bez aAAL je 12,9 godina. Nije dokazana povezanost između dužine trajanja bolesti i prisustva aAAL.  $t=0,729$  i  $p=0,468$ .

**Utvrđivanje povezanosti prisustva aAAL i nalaza RF:** Od ukupnog broja ispitanika kojima je rađena radiografija vratne kičme, 113 odnosno 97,4 % je sa pozitivnim RF, a sa negativnim RF je samo 3 bolesnika odnosno 2,6 %. Jedan bolesnik u grupi sa aAAL je RF negativan. Nije dokazana povezanost između prisustva aAAL i RF.  $\chi^2=0,002$  i  $p=0,966$ .

Grafikon 1. Prisustvo RF

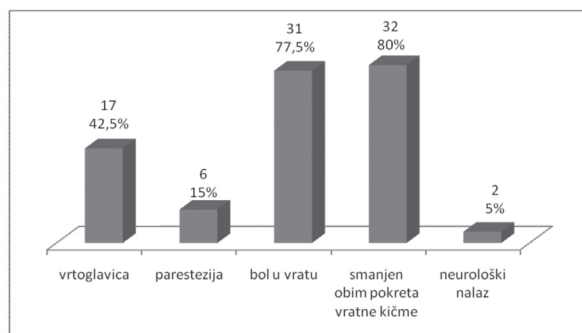


**Povezanost prisustva aAAL sa simptomima i kliničkim manifestacijama:**

Od 40 (34,5 %) bolesnika sa prisutnom aAAL vrtoglavicu je imalo 17, parestezije su bile prisutne kod 6, bol u vratu kod 31, smanjenje obima pokreta vratne kičme konstatovano je kod 32, a 2 ispitanika imala su neurološki nalaz, moguće, zbog aAAL.

**Povezanost prisustva aAAL i vrtoglavice:** Nije dokazana povezanost između prisustva

Grafikon 2. aAAL i simptomi i kliničke manifestacije



aAAL i simptoma vrtoglavice.  $\chi^2=0,353$  i  $p=0,552$ .

**Povezanost prisustva aAAL i parestezije:** Nije dokazana povezanost između prisustva aAAL i simptoma parestezije.  $\chi^2=2,165$  i  $p=0,141$ .

**Povezanost prisustva aAAL i bola u vratu:** Dokazana je povezanost između prisustva aAAL i bola u vratu.  $\chi^2=15,199$  i  $p=0,000$ .

**Povezanost prisustva aAAL i kliničkog nalaza (obim pokreta):** Dokazana je povezanost između prisustva aAAL i smanjenja obima pokreta vratne kičme.  $\chi^2=11,504$  i  $p=0,001$

**Povezanost prisustva aAAL i neurološkog nalaza:** Od 40 ispitanika sa prisutnom aAAL, dve bolesnice (1,7%) su imale neurološki nalaz, moguće zbog aAAL, a 5 ispitanika je imalo neurološki nalaz iz drugog razloga. Kod prve bolesnice, sa dužinom trajanja bolesti 26 godina i ADI 18 mm, u neurološkom nalazu prisutni su senzitivni poremećaji hipestezija i hiperrefleksija. Zbog kompletne evaluacije stanja tražena je MR-a kranocerebralnog prelaza. (Nije bilo dostupnog podatka o završetku dijagnostičke obrade iz istorije bolesti). Kod druge bolesnice sa dužinom trajanja bolesti 20 godina, veličinom ADI 10mm konstatovana je pored aAAL i vertikalna subluksacija AA zgloba (bazilarna invaginacija). U neurološkom nalazu su bili prisutni znaci mijelopatije pa je bole-

snica hitno upućena u spinalni centar. Nisu prikupljene informacije o daljem toku lečenja.

**Povezanost prisustva aAAL i primene Šancovog mekog okovratnika:** Od 40 bolesnika aAAL za 21 postoje sigurni podaci da je savetovana primena Šancovog mekog okovratnika. Za 4 bolesnika bez prisustva aAAL, preporučena je takođe primena Šancovog mekog okovratnika. Dokazana je povezanost između prisustva aAAL i saveta za korišćenjem Šancovog mekog okovratnika.  $\chi^2=34,587$  i  $p=0,000$ .

#### **Atlantodentalni interval (ADI)**

Merenjem ADI na standardnoj radiografiji, profilnom snimku vratnog dela kičme u punoj mogućoj fleksiji, konstatovano je da je najveći broj bolesnika imao vrednost ADI 3-5mm (26), od 6-10mm (11), 11-15mm (1) i >16mm (1).

#### **POVEZANOST ADI SA DUŽINOM TRAJANJA BOLESTI, SIMPTOMIMA I KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA**

**Povezanost ADI sa dužinom trajanja bolesti:** Nije dokazana povezanost između dužine trajanja bolesti i ADI.  $r = 0,061$ ,  $p = 0,711$

**Povezanost ADI sa vrtoglavicom:** Nije dokazana povezanost između vrednosti ADI i vrtoglavice.  $t=0,621$  i  $p=0,538$ .

**Povezanost ADI sa parestezijom:** Dokazana je povezanost između vrednosti ADI i parestezije.  $t=2,545$  i  $p=0,015$ . Bolesnici sa prisutnim simptomom parestezije (njih 6) imali su u proseku za 3,5 mm veću vrednost ADI.

**Povezanost ADI sa bolom u vratu:** Nije dokazana povezanost između vrednosti ADI i bola u vratu.  $t=1,273$  i  $p=0,21$

**Povezanost ADI i kliničkog nalaza (obim pokreta):** Dokazana je povezanost između vrednosti ADI i smanjenja obima pokreta.  $t=2,148$  i  $p=0,038$ . Bolesnici sa prisutnim smanjenjem obima pokreta vratne kičme (njih 31) imali su u proseku za 2,7 mm veću vrednost

ADI od bolesnika koji nisu imali klinički nalaz smanjene pokretljivosti.

**Povezanost ADI i neurološkog nalaza:** Dokazana je povezanost vrednosti ADI i neurološkog nalaza (analiza varijanse  $F=12,021$ ,  $p=0,000$ ). Dve bolesnice sa neurološkim nalazom zbog aAAL imale su ADI 10mm, odnosno ADI 18mm, u proseku 14mm, što je veća srednja vrednost od ostalih bolesnika koji nisu imali neurološki nalaz.

#### **DISKUSIJA**

U stranoj kao i u našoj literaturi, najčešće je ispitivana anteriorna atlantoaksijalna luksacija zbog dostupnosti iz standardnih radiografija i mogućnosti poređenja rezultata. Dosadašnja istraživanja ukazuju na značaj posmatranja vratne kičme u reumatoidnom artritisu i potrebu definisanja markera rizika koji signaliziraju aAAL. Zbog mogućih posledica njenog oštećenja treba misliti na aAAL, najčešći patoanatomski supstrat reumatoidnog inflamatornog procesa na vratnoj kičmi. Važno je prepoznavanje pacijenata koji imaju prisutne ili buduće moguće AAL.

Rana manifestacija zahvaćenosti vratnog dela kičme u RA je bol, ukočenost vrata i ograničene pokretljivosti. Neophodnost neurološkog pregleda uslovljena je stanjima koja mogu nastati kao posledica AAL. Cervikalna mijelopatija je moguća posledica AAL i najčešće počinje postepeno kod bolesnika sa dugotrajnim, seropozitivnim erozivnim reumatoidnim artritisom. Simptomatologija se ogleda u parestezijama šaka i stopala zbog bilateralnih senzornih poremećaja, motornoj slabosti, a kliničkim pregledom mogu se naći patološki refleksi i hiperaktivni duboki tetivni refleksi. Neurološki nalaz može varirati od blage abnormalnosti do potpune tetraplegije (1). Iznenađna smrt je retka, uzrokovana direktnom kompresijom kičmene moždine, kao i akutnom ishemijom, uslovljenu trombozom a. vertebralis zbog deformacije vratne kičme (1).

Značaj pregleda vratne kičme u RA je i zbog priprema bolesnika za hirurško lečenje prili-

kom uvođenja u anesteziju, kao i saznanja za rizik kod traume, naročito bilo kog oblika trzaja vrata (9). Nije veliki broj sprovedenih ispitivanja, da bi se odredili faktori što utiču na to koji će bolesnici imati aAAL, kao i ulogu dužine i težine bolesti, povezanost sa kliničkim i ekstraartikularnim manifestacijama.

Prevalencija aAAL u dosadašnjim radovima varira od 5% do 61% zavisno od metodološkog pristupa i različitih kriterijuma vrednosti graničnog ADI (od 2,5mm do 4mm) (10). U većini pregledanih radova kriterijum za graničnu vrednost ADI je 3mm, koji je korišćen i u našem radu. Rezultat našeg ispitivanja je učestalost aAAL od 34,5 % i u intervalu je vrednosti navedenim u većini radova. Veću vrednost učestalosti aAAL u odnosu na vrednost španskih-12% (10) i finskih-18% (11) istraživača sa istim kriterijumom za ADI, tumačimo činjenicom da je veći broj bolesnika u pomenutim istraživanjima imao radiografiju vratne kičme. U istraživanju grčkih autora učestalost aAAL je 20,6 %, sa zaključkom da je u mediteranskim zemljama RA sa manjim radiološkim destrukcijama zglobova, retkim ekstraartikularnim manifestacijama (6).

U našem radu nije dokazana povezanost između dužine trajanja bolesti i prisustva aAAL, kao i dužine trajanja bolesti i vrednosti ADI. U različitim istraživanjima u stranoj literaturi dokazana je korelacija između dužine trajanja bolesti i prisustva aAAL. (3,10). Norveški autori u svom radu navode da je prosečno vreme od postavljanja dijagnoze RA do verifikacije aAAL 3,9 godina, da se aAAL javlja uobičajeno kasnije, ali su istakli i slučajeve u kojima je aAAL dijagnostikovana u početku bolesti, čak i prvoj godini RA (7). Finski autori su ukazali da je erozivnost, odnosno teži stepen radioloških promena perifernih zglobova prediktivni faktor moguće aAAL (11).

U našem istraživanju aAAL korelira sa simptomom bola u vratu i kliničkim nalazom smanjenja obima pokreta vratne kičme. U istraživanjima u stranoj literaturi, rezultati se kreću od nepovezanosti prisustva aAAL sa simptomima i kliničkim manifestacijama (6) do povezanosti sa pojedinim simptomima (parestezijama,

vidom, sluhom) (12) i korelacije aAAL i tipičnog cervikokranijalnog sindroma (13). Engleski autori ističu da je bol najčešća klinička manifestacija, potom ograničena pokretljivost vrata, a da se pojava različitih neuroloških manifestacija (parestezije, pareza, mišićna slabost) kreće u rasponu od 11% do 58% (2). Anteriorna atlantoaksijalna luksacija može biti i asimptomatska, prema engleskim autorima i u 50% bolesnika (2), a prema našim rezultatima u 10%.

Rezultati našeg istraživanja o povezanosti širine prednjeg AA zgloba, odnosno veličine atlantodentalnog intervala, pokazali su da ADI korelira sa simptomom parestezija, kliničkim nalazom smanjenja obima pokreta i neurološkim nalazom. Konstatovali smo da bolesnici sa aAAL i prisutnim simptomom parestezija imaju u proseku za 3,5 mm veću vrednost ADI od bolesnika bez parestezija. Američki autori ističu da su kompresija kičmene moždine i nerava verovatniji ako je ADI veći od 9 mm (14). Kompresija korena drugog spinalnog nerva češće uzrokuje bol u vratu sa distribucijom ka okcipitalnom delu i koži glave. Iznenadna utrnulost vrata sa propagacijom ka donjem delu vratne kičme posle fleksije (Lermmitov znak) događa se pri svim stepenima oštećenja prednjeg AA zgloba, odnosno veličinama ADI (14). Parestezije u dermatomu C2 su znak upozorenja na verovatnu prisutnost aAAL (15).

Naše istraživanje pokazuje da vrednost ADI korelira sa smanjenjem obima pokreta. Konstatovali smo da su bolesnici sa aAAL i smanjenim obimom pokreta vratne kičme u proseku imali za 2,7 mm veću vrednost ADI. U pregledanoj dostupnoj literaturi nismo našli podatke o ispitivanju korelacije između smanjenja obima pokreta vratne kičme i veličine ADI.

Američki autori naglašavaju da neurološki nalaz može biti raznovrstan, od parestezija do posledica zahvaćenosti vratnog dela kičmene moždine i medule: poremećena koordinacija ekstremiteta, vertigo, otežan hod i retko problemi sa crevima i bešikom. Kompresija kičmene moždine na nivou C1-C2 uzrokuje ishemiju i kaudalnih delova kičmene moždine, na-

ročito prednjih rogova. Isti autori ističu strukture kod kojih je rizik od AAL najizraženiji: kortikospinalni trakt, lateralni senzitivni trakt, spinalni trakt trigeminalnog nerva, koreni drugog spinalnog nerva. Cervikalna kičma je vulnerabilnija na kompresiju kada je vrat u fleksiji zbog klizanja prvog vratnog pršljena (C1) napred preko drugog vratnog pršljena (C2). U istom radu navodi se da ADI veći od 10 mm do 12 mm ukazuje na potpunu narušenost atlantoaksijalnog ligamentarnog kompleksa, a da se interval povećava pri fleksiji, smanjuje pri ekstenziji. Preovlađuje mišljenje istih autora da je razlika ADI pri fleksiji i ekstenziji klinički značajnija od pojedinačnog merenja. Takođe smatraju da je pouzdaniji pokazatelj za identifikaciju neurološkog deficita i rizika od istog, posteriorni dentalni interval (15). U našem istraživanju neurološki nalaz su imale dve bolesnice (1,7%), a veličina ADI iznosila je 10mm, odnosno 18mm. Rezultat dokazuje povezanost neurološkog nalaza i vrednosti ADI. Obe bolesnice su imale RA visoke evolutivnosti i ubedljiv klinički nalaz sa znacima mijelopatije (bol u vratu, parestezije, smanjen obim pokreta, motornu slabost) i preporuku za MR vratne kičme i MR kranioocerebralnog prelaza radi kompletne dijagnostike. I većina stranih autora daje preporuku za MR vratne kičme kod bolesnika sa RA koji imaju neurološki nalaz (16,17) uz isticanje potrebe pravovremenog odabira bolesnika za eventualni neurohirurški tretman kod značajne nestabilnosti AA zgloba (17). Zanimljiv je i podatak da slabost vratnih mišića povećava rizik od neurološke disfunkcije (18).

Postavlja se pitanje kako odrediti optimalno vreme za radiografiju vratne kičme kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom? Neujednačenost radioloških kriterijuma za ADI, ispitivanje različitih populacija uslovljavaju varijabilnost rezultata, što otežava određivanje optimalnog vremena za radiografiju vratne kičme. Naš rezultat povezanosti prisustva aAAL i bola i smanjenja obima pokreta vratne kičme ukazuje na potrebu praćenja bolesnika kod kojih perzistiraju ovi parametri i opredeljuje za radiografiju vratne kičme. Kombinujući naš rezul-

tat sa rezultatima iz strane literature da su prognostički faktori težeg oblika RA (rane erozivne promene, sistemske manifestacije) istovremeno i prediktivni faktori za prisustvo aAAL, nameće se zaključak da je moguće opredeliti grupu bolesnika kojoj bi trebalo uraditi radiografiju vratne kičme. Nephodno je sagledavanje svih kliničkih parametara i prognostičkih faktora oboljenja.

## ZAKLJUČCI

1. Učestalost anteriorne atlantoaksijalne luksacije kod ispitanih bolesnika sa reumatoidnim artritisom je 34,5 %.
2. Prisustvo anteriorne atlantoaksijalne luksacije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom je u korelaciji sa simptomom bola u vratu i sa smanjenom pokretljivošću vratne kičme, a nije sa vrtoglavicom i parestezijom.
3. Prisustvo anteriorne atlantoaksijalne luksacije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom nije povezano sa dužinom trajanja RA i prisustvom reumatoidnog faktora.
4. Veličina atlantodentalnog intervala je u korelaciji sa prisutnim parestezijama, sa smanjenom pokretljivošću vratne kičme i sa patološkim neurološkim nalazom.
5. Veličina atlantodentalnog intervala nije u korelaciji sa dužinom trajanja bolesti, vrtoglavicom, niti sa bolom u vratu.

## PREPORUKE

Klinički nalaz u smislu prisutnog bola u vratu i smanjenog obima pokreta vratne kičme kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, upućuju na potrebu radiografske obrade vratne kičme. Dokazana anteriorna atlantoaksijalna luksacija vratne kičme ukazuje na potrebnu kompletnu edukaciju bolesnika sa RA u pogledu načina života, korišćenja pomagala, sprovođenja rehabilitacije, u cilju prevencije neuroloških komplikacija.

**LITERATURA:**

1. Vujasinović-Stupar N, Reumatoidni artritis. U: Pilipović N. Reumatologija. Prvo izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000: 282-321.
2. Calleja M, Hide G. Rheumatoid Arthritis, Spine. [Internet]. 2009 Mar [cited 2009 jul 20]; [about 3 p.]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/398955-overview>
3. Chellapandian D, Rajendran Panchapekesa C, Rajan Rukmangatha S, Parthiban M, Mahesh A. The cervical spine involvement in rheumatoid arthritis and its correlation with disease severity. *J Indian Rheumatoid Assoc* 2004; 12: 2-5.
4. Jablanović D, Kićevac – Miljković A, Orlović L. Atlantoaksijalna subluksacija, prva promena u toku reumatoidnog artritisa. *Acta rheum Belgrad* 1984; 14: 131-38.
5. Kićevac – Miljković A, Živković M. Radiološki atlas reumatičnih bolesti. Titograd: NIO Univerzitetaska riječ, 1984: 17-37.
6. Zikou A, Alamanos Y, Argyropoulou M, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari P. Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: A cross sectional study. *J Rheumatol* 2005; 32 (5): 801-6.
7. Riise T, Jacobsen B, Gran J. High mortality in patients with rheumatoid arthritis and atlantoaxial subluxation. *J Rheumatol* 2001; 28 (11): 2245-9.
8. Jablanović D, Šerić S, Vasić-Vilić J. Prednja , zadnja i vertikalna dislokacija atlasa u reumatoidnom artritisu. *RAS* 2003; 12 Suppl 1: 118-19.
9. Neva MH, Hakkinen A, Makinen H, Hannonen P, Kauppi M, Sokka T. High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxation in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (7): 884-8.
10. Naranjo A, Carmona D, Gavrila D, Balsa A, Belmonte X, Tena X. Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial subluxation in a nation – wide sample of rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheum* 2004; 22: 427 – 32.
11. Neva MH, Isomaki P, Hannonen P, Kauppi M, Krishan E, Sokka T. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxation in patients with rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 2003; 48 (7): 1808-13.
12. Raczkiewicz-Papierska A, Buckta A, Naganska E, Zagordzka M, Skrobowska E, Tlustochowicz M, et al. Prevalence of cervical spine inflammatory changes in rheumatoid arthritis patients and the value of neurological examination in their diagnosis. *Pol Arch Med Wewn* 2006 oct; 116 (4): 938-46.
13. Vesela M, Stetkarova I, Lisy J. Prevalence of C1-C2 involvement in Czech rheumatoid arthritis patients. Corelation of pain intensity, and distance of ventral subluxation. *Rheumatol Int* 2005; 26 ( 1): 12-5.
14. Joanne Lynn D, Newton H, Rae- Gran A. Rheumatoid Arthritis, Neurological complication. In: *The 5-minute neurology consult*. New York. Lippincott Williams & Wilkins; 1st ed 2003; 368-9.
15. Fessler R, Sekhar N.L. Degenerative and Rheumatologic Diseases of The Occipitocervical junction. In: *Atlas of Neurosurgical Techniques*. New York: Thieme Medical Publishers, 2006: 16-19.
16. Kim DH, Hilbrand AS. Rheumatoid arthritis in the cervical spine. *J Am Acad Orthop Surg* 2005 nov; 13 (7): 463-74.
17. Yan WJ, Lin TL, Zhou XH, Chen XS, Yuan W, Jia LS. Clinical characteristic and diagnosis of rheumatoid arthritis of upper cervical spine. *Zhonghua Y Xue Za Zhi* 2008 Apr; 88 (13): 901-4.
18. Reinierse M, Dikmans BA, Hansen B, Pope TL, Kroon HM, Holsher HC et al. Neurologic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis of the cervical spine. Predictive value of clinical, radiographic and MR imaging parameters. *Eur Radiol* 2001; 11(13): 467-73.



S U M M A R Y

<sup>1</sup>Health Center Uzice, Department for physical medicine and rehabilitation Pribojaska Banja  
<sup>2</sup>Institute of rheumatology Belgrade

**FREQUENCY OF ANTERIOR ATLANTOAXIAL LUXATION AND  
CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WHO SUFFER FROM  
RHEUMATOID ARTHRITIS**

<sup>1</sup>GORDANA ANICIC, <sup>2</sup>SLOBODAN BRANKOVIC

*Structural changes in rheumatoid arthritis are present on a cervical spine, most commonly the atlantoaxial segment, where they cause atlantoaxial luxation. With the aim of examining frequency of atlantoaxial luxation and its relations to clinical manifestations, a retrospective clinical study was done using 338 medical histories of patients suffering from rheumatoid arthritis hospitalized at the Institute for rheumatology in Belgrade during the period of 14 months. Patients with anterior atlantoaxial luxation, diagnosed on the profile radiography of the neck spine with the full possible flexion and the value of atlantodental interval of  $\geq 3$  mm, have been chosen. The results of the research show that frequency of atlantoaxial luxation with patients suffering from RA is 34,48%. Presence of atlantoaxial luxation is correlated with the pain symptoms in neck ( $p=0.000$ ) and clinical report of smaller mobility of cervical spine ( $p=0.001$ ). Value of atlantodental interval (ADI) is in correlation with present paresthesia ( $p=0.015$ ), smaller mobility of cervical spine ( $p=0.038$ ) and pathological neurologic report ( $p=0.000$ ). In order to prevent neurological complications of patients with pain in their neck and smaller mobility of cervical spine it is necessary to perform radiography of the cervical spine.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, anterior atlantoaxial luxation, atlantodental interval

**PRILOG**

**LISTA SKRAĆENICA**

1. AA- atlantoaksijalni
2. AAL- atlantoaksijalna luksacija
3. aAAL- anteriorna atlantoaksijalna luksacija
4. ADI- atlantodentalni intrval
5. MR- magnetna rezonanca
6. RA - reumatoidni artritis
7. RF- reumatoidni faktor

Institut za reumatologiju, Beograd

## MIŠIĆNO-KOŠTANE MANIFESTACIJE KOD MUKOPOLISAHARDIOZA

DRAGANA PETROVIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Mukopolisaharidoze (MPS) su nasledne, progresivne bolesti deponovanja kiselih glukoaminoglikana (GAG) u lizozomima, zbog naslednog deficita specifičnih degradacijskih enzima. Nasleđivanje je autozomno-recesivno osim za MPS tip II koja se nasleđuje vezano za X hromozom. Mišićno-koštane manifestacije su kod blagih formi često prve pojave zbog čega se ovi bolesnici javljaju reumatolozima, pedijatrija reumatolozima, ortopedima i fizijatrija. Najčešće su ukočenost zglobova i kontrakture, sindrom karpalnog kanala, „trigger finger“, disproporcionalno niži rast i dysostosis multiplex. Od dijagnostičkih testova koriste se određivanje nivoa GAG i/ ili profila GAG u urinu, nivoa lizozomskih enzima leukocita ili fibroblasta i DNK mutacija u krvi ili kulturama ćelija. Terapijski pristup je multidisciplinarnan i zahteva saradnju stručnjaka, bolesnika i njegove porodice. U terapijske mere ubrajamo intravensku primenu deficitentnih enzima, transplantaciju stem ćelija, različite hirurške intervencije i fizikalne procedure.

*Ključne reči:* mukopolisaharidoze, lizozomalni enzimi, glikozaminoglikani.

*Acta rheum Belgrad 2010; 40 (1-2); 73-77*

Mukopolisaharidoze (MPS) su nasledne, progresivne bolesti deponovanja kiselih glukoaminoglikana (GAG) u lizozomima, zbog naslednog deficita specifičnih degradacijskih enzima. Nagomilavanjem GAG dolazi do uvećanja lizozoma i aktivacije sekundarnih procesa što dovodi do oštećenja mnogih ćelija, tkiva i organa, čineći je multisistemskom bolešću. U tkivima su GAG obično u kovalentnoj vezi sa proteinskim jezgrom, čineći makromolekul nazvan proteoglikan. Proteoglikani su bitni strukturni elementi u koži, hrskavici, kostima, krvnim sudovima, srčanim zaliscima, rožnjači, staklastom telu oka, tetivama, jetri, leukocitima, ćelijama centralnog nervnog sistema. Od svih lizozomskih bolesti nakupljanja, MPS su zastupljenje sa oko 35% (1).

Ovu grupu čini 7 naslednih bolesti: **tip I** (incidenca 1: 100000) - Morbus(Mb) Hurler, Mb Hurler- Scheie, Mb Scheie; **tip II** (incidenca 1:100000, 1: 50 000 muškaraca)- Mb Hunter; **tip III** (incidenca 1: 70000)- Mb Sanfilippo koji karakterišu teška neurološka oštećenja, **tip IV** (incidenca 1: 200000)- Mb Morquio, **tip VI** (incidenca 1: 250000-600000) Mb Maroteaux-Lamy, **tip VII** (incidenca<1: 250000)- Mb Sly, **tip IX** ( do sada poznat 1 slučaj) (1). Osim za MPS tip II, gde je u pitanju recesivno nasleđivanje vezano za X hromozom, ostali tipovi se nasleđuju autozomno- recesivno (tabela 1). Klinička slika MPS je heterogena i može se pojaviti u bilo kom životnom dobu, a svaka od ovih bolesti može varirati od sasvim blagih oblika do teške kliničke slike.

Tabela1.  
Najčešće karakteristike mukopolisaharidoza (2)

	MPS I (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	MPS II (Hunter)	MPS IV (Morquio)	MPS VI (Maroteaux-Lamy)	MPS VII (Sly syndrome)
<b>Deficit lizozomalnih enzima</b>	a-L-iduronidaza	Iduronat sulfataza	Galactozo 6-sulfataza ili b-galactozidaza	Arilsulfataza B	b-Glucuronidaza
nasleđivanje	Autozomno-recesivno	Recesivno vezano za X hromozom (većina su muškarci)	Autozomno-recesivno	Autozomno-recesivno	Autozomno-recesivno
<b>Česte kliničke manifestacije blagih formi</b>					
Zahvatanje zglobova bez zapaljenja	+	+	+ *	+	+
Dysostosis multiplex	+	+	+ *	+	+
Zastoj u rastu	+	+	+	+	+
Zamućenje rožnjače	+	nema	+	+	+
Podatak o preponskoj ili pupčanoj kili	+	+	+	+	+
Povećan nivo GAG ili abnormalan profil GAG u urinu	+	+	+ **	+	+
Grub izraz lica	+	+	+	+	
Sindrom karpalnog kanala	+	+	+	+	+
Oboljenje srčanih zalistaka	+	+	+	+	+

\* MPS IV se karakteriše jasnom i teškom koštanom displazijom i hiperobilnošću zglobova

\*\* Tipično za pacijente sa MPS IV je da imaju abnormalan profil GAG, a ukupne vrednosti GAG u urinu mogu biti u normalnom opsegu

## MIŠIĆNO-KOŠTANE MANIFESTACIJE USLED DEPONOVANJA GAG U ZGLOBNIM KAPSULAMA, TETIVAMA I LIGAMENTIMA

### 1. Ukočenost zglobova i kontrakture

Ove pojave se susreću kod svih tipova osim MPS IV i MPS IX, a verovatno su uzrokovane poremećenim modelovanjem kosti uz zadebljanje zglobne kapsule zbog deponovanja

GAG i fibroze (1). To rezultuje smanjenom mobilnošću zglobova, najčešće ruku a često i ramena, mada mogu biti zahvaćeni svi zglobovi. Tipični deformiteti su kandžaste šake. Diferencijalno dijagnostički treba misliti na juvenilni idiopatski artritis (JIA) i reumatoidni artritis (RA), u odnosu na koje se ne javljaju lokalni znaci zapaljenja. Umesto proksimalnih zahvaćeni su distalni interfalangealni zglobovi a izostaje i povećanje nivoa nespecifičnih reak-

tanata zapaljenja (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein i broj leukocita) i pozitivnost imunoloških faktora (antinukleusna antitela i reumatoidni faktor) (1,2) Takođe, kod MPS ne dolazi do pogoršanja nakon odmora, a izostaje i poboljšanje na primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova i kortikosteroida (1) Takođe treba misliti i na polimiozitis ili dermatomiozitis ako uz kontrakture postoji mialgija, mišićna slabost i porast vrednosti serumskih mišićnih enzima, odnosno na sklerodermu ukoliko postoji zategnuta i zadebljana koža (2).

### **2. Sindrom karpalnog kanala**

Čest nalaz u mukopolisaharidozama, naročito kod tipa I, II i VI (3, 4). Nastaje zbog deponovanja GAG u retinakulumu fleksora šake i tetivno-sinovijalnom omotaču. Ovde se retko javljaju noćni bol, trnjenje i ukočenost. Daleko češći nalaz je hipotrofija tenara, gubitak opozicije i abdukcije palca, kao i gubitak funkcije finih motornih radnji (1, 2, 3). Obzirom da je karpal tunnel sindrom redak nalaz u detinjstvu, smatra se da u čak 58% slučajeva je u pitanju neki od tipova MPS (1).

### **3. Škljocavi prst („trigger finger“)**

Nastaju usled deponovanja GAG u zglobnim kapsulama i tetivama fleksora šaka.

### **MIŠIĆNO-KOŠTANE MANIFESTACIJE USLED DEPONOVANJA GAG U EPIFIZNIM HRSAVICAMA**

#### **Disproporcionalno niži rast**

Narušena enhondralna osifikacija u epifiznim hrskavicama je razlog nižeg rasta kod svih oblika MPS-a. Kod blagih formi, naročito tipa I, nizak rast ne mora biti izražen.

### **MIŠIĆNO-KOŠTANE MANIFESTACIJE USLED DEPONOVANJA GAG U ZGLOBNIM HRSAVICAMA**

#### **Dysostosis multiplex**

Nastaje zbog taloženja GAG u zglobnim hrskavicama. Ima dokaza u literaturi da je glavna

posledica taloženja GAG u hrskavicama u MPS životinja zapaljenje i apoptoza hondrocita (5). Smatra se da dermatan sulfat (jedan od GAG) koji ima strukturnu sličnost sa lipopolisaharidima (LPS) aktivira zapaljensku reakciju mehanizmom slično kao LPS uz aktivaciju citokina (TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) i određenih hemokina i produkciju drugih zapaljenskih medijatora (5). Progresivno taloženje GAG uzrokuje povećanje apoptoze hondrocita što vodi stvaranju abnormalnog hrskavičavog matriksa i posledično degenerativno oboljenje zgloba. Uz dejstvo mehaničkih sila razvija se dalje zapaljenje zgloba i destrukcija (1). Stoga se smatra da za razvoj koštano-mišićnih manifestacija je glavni patofiziološki mehanizam apoptoza hondrocita sa posledično smanjenom osifikacijom, pre nego promene u samoj kosti (5). Karakteristične su acetabularna displazija, genu valga i torakolumbalna kifoza (tabela 2).

### **DIJAGNOSTIČKI TESTOVI (1, 2, 6, 7):**

1. određivanje nivoa GAG u urinu i/ ili profila GAG u urinu (lažno negativna niska urinarna ekskrecija se sreće kod blagih formi naročito tip III i IV)
2. određivanje nivoa deficijentnog lizozomalnog enzima (u zavisnosti od tipa MPS) u leukocitima ili fibroblastima (merjenje enzimske aktivnosti se određuje samo kada je klinička sumnja velika)
3. određivanje DNK mutacija u krvi, leukocitima ili kulturama ćelija

### **LEČENJE**

Obuhvata specifičnu terapiju (terapija zamene enzima i transplatacija stem ćelija), hiruršku i fizikalnu terapiju.

**Terapija zamene enzima** se ogleda u nadoknadi deficijentnih enzima putem ponavljanih intravenskih infuzija. Pokazalo se da nemaju pozitivan efekat na većinu mišićno-koštanih manifestacija (1, 2, 7).

**Transplatacija stem ćelija** se uspešno izvodi, ali ipak izgleda da se mišićno-koštane manifestacije i dalje pogoršavaju kod ovih pacijenata (1, 2, 7).

Tabela 2.  
Radiološke manifestacije u MPS: *dysostosis multiplex*

Glava	Grudni koš	Kičma	Ekstremi-teti	Šake/sto-pala	Kukovi	Kolena
Makrocefalija. Zadelfane kosti lobanje. Sella turcica oblika slova J.	Kratke, široke ključne kosti. Široka rebra oblika vesla.	Patuljast rast. Sekundarna torakolumbalna kifoza (kljunaste prednje strane tela gornjih torakalnih i donjih lumbalnih pršljenova)	Skraćene duge kosti. Široke dijafize. Nepravilne metafize. Uzane epifize.	Falange oblika metka.	Zaravnjeni acetabuli. Blještave ilijačne kosti. Coxa valga. Dispalzija glava femura. Sekundarni osteoartritis.	Genu valgum.

Iako terapija zamene enzima značajno poboljšava kvalitet života lečenih bolesnika, nije idealan oblik lečenja. Visoka cena leka, isključivo intravensko davanje (do 4 puta mesečno), mogućnost stvaranja antitela, umereno delovanje na kosti i ne prolaženje hemato-encefalne barijere, glavni su razlozi za primenu ove terapije kod teških oblika bolesti (8).

Hirurška dekompresija nervusa medianusa je indikovana u pojedinim slučajevima sindroma karpalnog tunela. Hirurški oslobađanje tetiva može poboljšati funkciju ruke (3, 9)

Takođe se savetuje intenzivna fizikalna terapija gde je glavni cilj sprečavanje koštano-zglobnih deformiteta, održavanje obima pokreta, smanjenje tonusa mišića i jačanje muskulature radi poboljšanja kretanja i ravnoteže a u cilju poboljšanja kvaliteta života (9). Važno je izbegavati hiperekstenziju glave zbog moguće atlanto-aksijalne dislokacije. Hidroterapija može da se koristi od starosti od 6 meseci i sprečava ili ublažava razvoj deformiteta i poboljšava pravilno držanje tela (posturu) (9). Program lečenja mora biti individualizovan i specifičan za svakog pacijenta.

## ZAKLJUČAK

Kao multi-sistemska bolest, MPS zahteva rane intervencije i multi-disciplinarni pristup u cilju obezbeđivanja optimalnog kvaliteta života pacijenta (7, 9).

Rana dijagnoza i prepoznavanje ključnih simptoma ovih retkih bolesti su izazov za svakog kliničara. Nedijagnostikovani pacijenti sa blagim formama MPS često imaju zglobne simptome zbog kojih se prvo javljaju reumatologu, pedijatru reumatologu ili ortopedu (10). Postavljanje dijagnoze, nažalost obično kasni kod pacijenata sa blagim formama, koji pate godinama, ponekad decenijama od ove progresivne i iznurujuće bolesti. Česta je pogrešna dijagnoza bazirana na zglobnim simptomima (autoimuni poremećaji, mišićna distrofija, bolest vezivnog tkiva, osteogenesis imperfecta, dermatopolimiozitis, polimiozitis, dermatomiozitis, polineuropatija, fibromijalgija, reumatoidni artritis, bol rasta, skleroderma, juvenilni idiopatski artritis, Legg-Perthes-ova bolest, drugi sistemski reumatski poremećaji). Reumatolozi i drugi specijalisti za mišićno-koštani sistem su u poziciji da prepoznaju ovu bolest i leče ove bolesnike pre razvoja ireverzibilnih oštećenja (2).

## LITERATURA

1. Aldenhoven M, Sakkers RJB, Boelens J, de Koning TJ, Wulffraat NM. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis.* 2009; /68:1659-1665.
2. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol.* 2009;7:18.
3. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A et al. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:576-582.
4. Wraith JE, Alani SM. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child* 1990;65:962-963.
5. Simonaro CM, D'Angelo M, He X et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol.* 2008;172:112-122.
6. Gallegos-Arreola MP, Machorro-Lazo MV, Flores-Martinez SE et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with mucopolysaccharidoses. *Arch Med Res.* 2000; /31:505-510.
7. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* . 2009; 123:19-29.
8. Fumić K, Barić I, Mrić M , Maradin M. Lizosomske bolesti nakupljanja-suvremena dijagnostika i nove mogućnosti liječenja. *Pediatr Croat* 2004;48(supl 1):160-168.
9. Martins AM, Dualibi AP, Norato D et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr.* 2009;155 (suppl): S32-S46.
10. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol* . 2007;26:335-341.

## S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

## MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES

DRAGANA PETROVIĆ

*Mucopolysaccharidoses (MPS) are hereditary, progressive disorders characterised by lysosomal accumulation of incompletely degraded acid glycosaminoglycans (GAGs). All MPS types are inherited in an autosomal recessive manner, except for MPS type II which shows X-linked recessive inheritance. Musculoskeletal manifestations of attenuated forms are often the first occurrence which is why these patients go to rheumatologists, pediatricians rheumatologists, orthopedics, and physiatrist. The most common manifestations are joint stiffness and contracture, carpal tunnel syndrome, trigger finger, "disproportionately low growth" and dysostosis multiplex. Diagnostic tests include determining the levels of GAG and / or GAG profile in the urine, lysosomal enzyme activity in white blood cells or fibroblasts and DNA mutations in blood or cultured cells. Therapeutic approach is multidisciplinary and requires the cooperation of experts, patients and their families. The therapy includes enzyme replacement therapy, stem cell transplantation, different surgical and physical procedures.*

**Key words:** *mucopolysaccharidoses, lysosomal enzymes, glycosaminoglycans*

## UPUTSTVO SARADNICIMA

Radove i eventualnu prepisku treba slati na adresu:

Uredništvo  
Acta rheumatologica Belgradensia  
Institut za reumatologiju  
11000 Beograd, Resavska 69  
Tel. 36 29 282 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 objavljivani 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 diskom na kome 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 poleđini 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-belju 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 subspejialistički 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. 40. br. 1-2. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 80 strana - 29 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 250

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522