

RADOVI

KNJIGA LXII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 20.

Urednik

SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



Sarajevo
1977.

ESREF SARAJLIĆ*

JUVENILNI REUMATOIDNI ARTRITIS

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 7. VI 1977. godine)

UVOD

Juvenilni reumatoidni artritis (JRA) ili juvenilni hronični poliartritis, generički termin predložen na VIII kongresu reumatologa Evrope u Helsinkiju (26), predstavlja i danas, posebno u pedijatrijskoj praksi, značajan dijagnostički, terapijski i prognostički problem. Iako se Stillova bolest proučava blizu 100 godina (od njegovog prvog opisa 1897), ostalo je nepoznato šta izaziva oboljenje i zbog čega se pojavljuje u tako šarolikoj formi i nepredvidivom toku i ishodu da je s pravom postavljeno pitanje: da li je to jedinstveno oboljenje ili grupa više entiteta koji se ispoljavaju na različite načine, ovisno o kompleksnim imunopatogenetskim zbivanjima koje pokreće nepoznati »trigger« mehanizam? Otuda su dijagnostički kriteriji ponuđeni sa više strana nedostatni; potrebno je dosta strpljenja da se posmatranjem i isključivanjem sličnih oboljenja postavi prava dijagnoza bolesti.

Usko vezan za problem dijagnoze je problem neujednačenosti kriterija za terapiju. Terapija je u najvećem stepenu simptomatska i svi dosadašnji pokušaji da se upotrebom nekoliko vrsta lijekova riješi etiogeneza bolesti ostali su bezuspješni. Od posebnog značaja sa gledišta prognoze je povezanost JRA sa reumatoidnim artritisom odraslih. Današnja saznanja o imunološkim promjenama u toku ovakvih oboljenja daju nade da će se u budućnosti sa egzaktnijih pozicija moći odrediti etiopatogenetski mehanizam, a time i unapređenje terapije. Već sadašnja saznanja o kvalifikaciji ove bolesti, omogućavaju, kako su to predložili stručnjaci EULAR-a, da se dosadašnja konfuzija u poimanju JRA smanji i približi etiopatogenetskoj osnovi oboljenja.

Ovaj rad predstavlja prilog problemu hroničnog juvenilnog poliartritisa.

* Dječja klinika Medicinskog fakulteta, Sarajevo

U desetogodišnjem periodu (1966. do 1975) na Dječjoj klinici u Sarajevu liječeno je 85 bolesnika sa dijagnozom JRA, što predstavlja 0,28% od ukupnog broja liječenih bolesnika za isti period (29870). U isto vrijeme je na klinici liječeno 1563 djeteta od reumatske bolesti ili 5,23% liječenih bolesnika. Znači da je u ovom periodu na 18 liječenih bolesnika od reumatske bolesti dolazio jedan bolesnik sa JRA. Kako se vidi prema incidenciji oboljenja, JRA ne bi predstavljao ozbiljan pedijatrijski problem da nije bolest koja najozbiljnije invalidizira dijete i sa sobom nosi socio-medicinski problem.

Dijagnoza ove bolesti je postavljena na osnovu slijedećih kriterijuma (1, 7):

1. Početak bolesti je bio prije 15 godina života.
2. Postojala je hronična inflamacija na jednom ili više zglobova ili sistemna bolest koja je trajala duže od tri mjeseca.
3. U slučaju zahvaćenosti jednog zgloba vršena je punkcija i nalaz je trebalo da bude kompatibilan sa reumatoidnim artritom.
4. Isključeni su drugi uzroci koji izazivaju artritis, kao što su reumatska groznica, sistemi lupus eritematosus, infektivne bolesti, trauma i drugo.

Bolesnici su imali standardne laboratorijske parametre, uključujući: SE, MPT, imunoglobuline, reumatoidni faktor, i pojedina antinuklearna antitijela i LE ćelije. Takođe su uzimani rentgen snimci kuka, zahvaćenih zglobova i kičmenog stuba, te obavezni oftalmološki pregled.

U našoj seriji bilo je 60 djevojčica i 25 dječaka u dobi od 8 mjeseci do 14 godina. Prosječna starost naše grupe bolesnika je bila 8,17 godina. Bolesnici su posmatrani u vremenu od 6 mjeseci do 7 godina i prosječno vrijeme posmatranja je bilo 24,9 mjeseci.

Na osnovu *anamnestičkih podataka i ispoljenih znakova* u početku bolesti, naša grupa bolesnika je mogla da se podijeli na osnovu kriterija Schallerove i saradnika (25) na:

- a) grupu bolesnika sa sistemnim početkom koji se manifestirao visokom intermitentnom temperaturom, reumatoidnim rešom, hepatosplenomegalijom, limfadenopatijom, artralgijama, mialgijama, ponekad zahvaćenošću srca i drugim sistemnim manifestacijama bez vidljive inflamacije zglobova;
- b) grupu bolesnika sa poliartikularnim početkom koji je bio karakterizovan artritisom u više kako velikih tako i malih zglobova. U ovoj grupi nisu bile izrazito zastupljene sistemne manifestacije bolesti;
- c) grupu bolesnika sa mono odnosno oligoartikularnim početkom, gdje je bio zahvaćen jedan ili dva velika zglobova sa ili bez zahvaćenosti malih zglobova.

Prateći *tok bolesti* u seriji naših bolesnika pokušali smo, prema kriterijumima Goela i Shanksa (15), da ih razvrstamo na grupe sa:

- a) monocikličnim tokom bolesti koji je bio karakterizovan, prema datim kriterijima, aktivnim zadacima oboljenja (bilo kliničkim ili laboratorij-

skim) u trajanju od dvije godine od pojave prvih znakova do smirivanja ili prestanka bolesti bez recidiva ili teških sekvela;

b) intermitentni tok karakterizovan periodima aktivne i inaktivne bolesti u trajanju od nekoliko nedjelja, mjeseci ili godina;

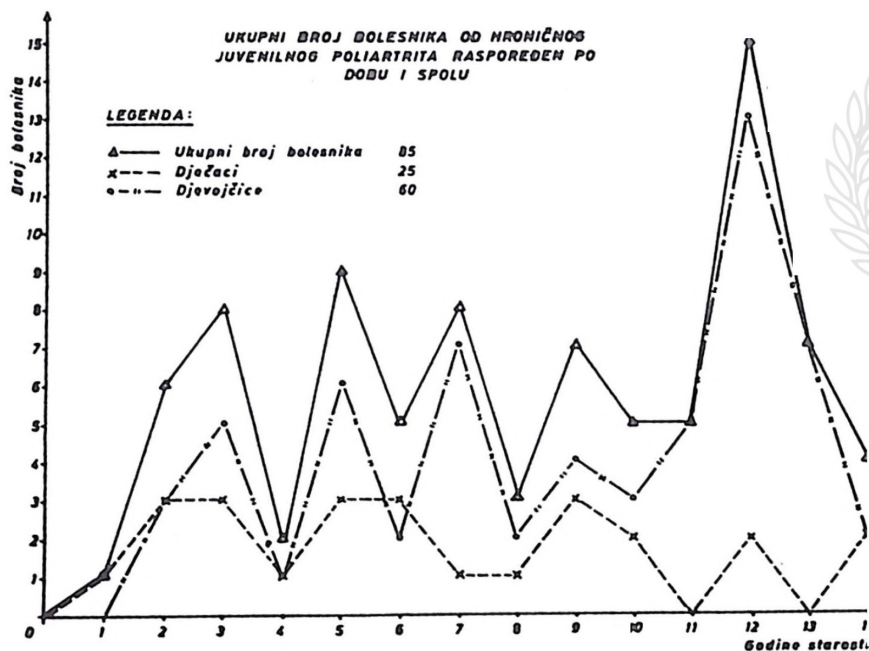
c) kontinuirani ili neremitirajući tok bolesti karakterizovan trajanjem bolesti duže od dvije godine sa izraženim sekvelama.

Namjera nam je bila da pokušamo korelirati *početak i tok bolesti* pojedinih tipova hroničnog juvenilnog poliartrita kao i nastajanje komplikacija, te funkcionalni status bolesnika pri završenom liječenju. Bolesnici koji su navedeni sa komplikacijama bili su pod kontrolom specijalista odgovarajućih disciplina koji su sarađivali u obradi u zajedničkom timu.

Funkcionalni status bolesnika je određivan na osnovu kriterija Goela i Shanksa (15) na pet funkcionalnih razreda: I: беспомоћан, II: који сједи у постелји, III: умјерено оградичене функције, IV: оградичене функције i V: без оградичења u funkcionalnom statusu.

РЕЗУЛТАТИ

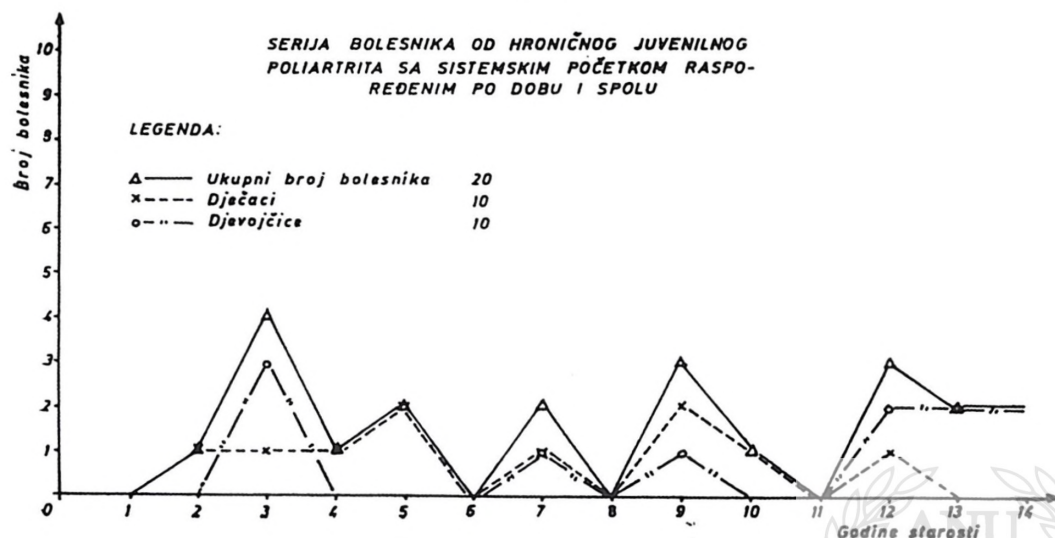
Grafikon 1



Na grafikonu 1 prikazana je cjelokupna grupa od 85 bolesnika podijeljena po dobi i spolu. U grupi je bilo 60 djevojčica i 25 dječaka, što je saglasno do sada publikovanim radovima da postoji znatna prevalencija u obolijevanju djevojčica od JRA (5, 6, 3). Kako se vidi na grafikonu, nema značajnijih odstupanja u distribuciji bolesti prema dobi, izuzev jednog vrha za djevojčice u dobu od 10 do 14 godina.

Sistemni početak bolesti. — Na osnovu datih kriterija, mogli smo izdvojiti 20 (23,45%) naših bolesnika kod kojih je početak bolesti imao sistemni karakter, kako pokazuje grafikon 2.

Grafikon 2



Ovih 20 bolesnika raspoređenih po dobu i spolu pokazuju jednu dosta ujednačenu krivulju u distribuciji prema ovim varijablama. U ovoj grupi je bilo 10 djevojčica i 10 dječaka.

Vodeći znak bolesti je bila visoka temperatura (39°C i viša), koja je bila intermitentnog karaktera. Febrilne epizode su trajale duže od dvije nedjelje. Temperatura je u toku prijedodne bila povišena do 39°C da bi u toku popodneva padala na normalu ili u subnormalne granice. Kod manjeg broja bolesnika temperatura je rasla do 39°C i dva puta dnevno. Ponekad je pojavi temperature prethodila tresavica. Calabro i saradnici (8) ističu intermitentnu hiperpireksiju i njen pad u subnormalne vrijednosti kao veoma karakterističan oblik temperature za sistemni početak Stillove bolesti. Ispitivanja su pokazala da se visoke temperature po tipu »quotidiana« mogu da javljaju kao jedini znak nedjeljama, mjesecima pa i godinama prije artikularnih manifestacija (25). Aspirin kao antiflogistik je u ovakvim stanjima različitog dještva i nije od dijagnostičkog značaja. Sigurno je da za ispravnu dijagnozu treba tražiti druge sistemne manifestacije kao što su reš, kardijalne manifestacije i druge kliničke promjene koje prate ovu bolest.

Reš je drugi važan znak ovog oblika pojavljivanja bolesti. U ovoj grupi u jednoj ili više febrilnih epizoda mogli smo konstatovati pojavu reša u 18 (90%) slučajeva ove grupe bolesnika. Reš predstavlja dosta tipičan reumatski osip karakterizovan malim blijedocrvenim makulama sa blijedim centrom, razasut po cijelom tijelu. Ovaj osip nije pruriginozan; može da traje samo pri pojavi temperature, nekoliko sati i nestaje. Kao i povišena temperatura i reš se može pojavljivati mjesecima prije pojave artitrisa.

Hepatosplenomegalija je bila notirana u 18 bolesnika ove grupe (90%) kao i limfadenopatija. Sa pojavom remisije bolesti dolazilo je do postepenog povlačenja hepatosplenomegalije i limfadenopatije. (Kod jednog našeg bolesnika [Dž. V. 2164/70] u petogodišnjem periodu je bilo 6 nastupa bolesti na istovetan način, vrlo dramatičan, sa visokom temperaturom i tipičnim rešom, a u zadnja tri boravka sa znacima mioperikardita i srčanog popuštanja.)

U ovoj grupi bolesnika je bio i najveći broj iz cjelokupne serije kod kojih smo konstatovali zahvaćenost kardiovaskularnog sistema, posebno miokarda i perikarda ili obje strukture srca. Na osnovu kliničkih kriterija ove znake smo konstatovali u 16 ili 80% slučajeva ove grupe.

U većine bolesnika ove grupe prisutni su bili artralgije, jutarnja ukočenost, ali bez jasnih znakova inflamacije u zglobovima.

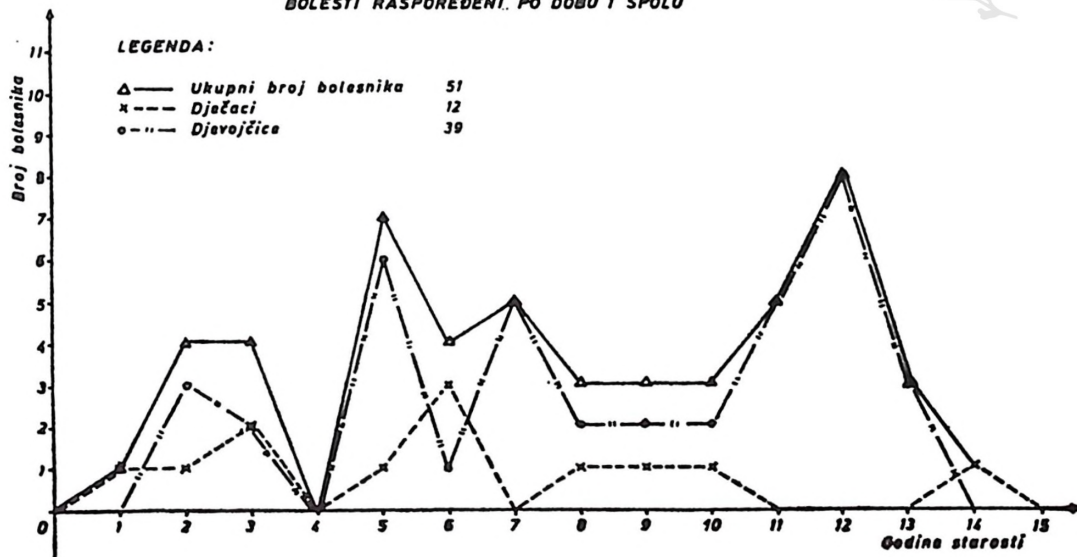
Epizode sistemnog početka su trajale između tri i šest mjeseci; remisije su nastajale postepeno sa kratkotrajnim blažim egzacerbacijama, da bi bolesnik nakon toga izgledao potpuno zdrav, ukoliko se u toku jedne od tih epizoda nisu pojavili artikularni znaci bolesti koji su onda vodili znatnom stepenu invaliditeta.

Iako se u literaturi (23, 25) ističe da je sistemni početak učestaliji u ranoj dječjoj dobi, u našoj grupi bolesnika ovo nije uočeno.

Poliartikularni početak. — U našoj seriji ovaj početak je ispoljio 51 bolesnik (60%) od kojih je bilo 39 djevojčica i 12 dječaka.

Grafikon 3

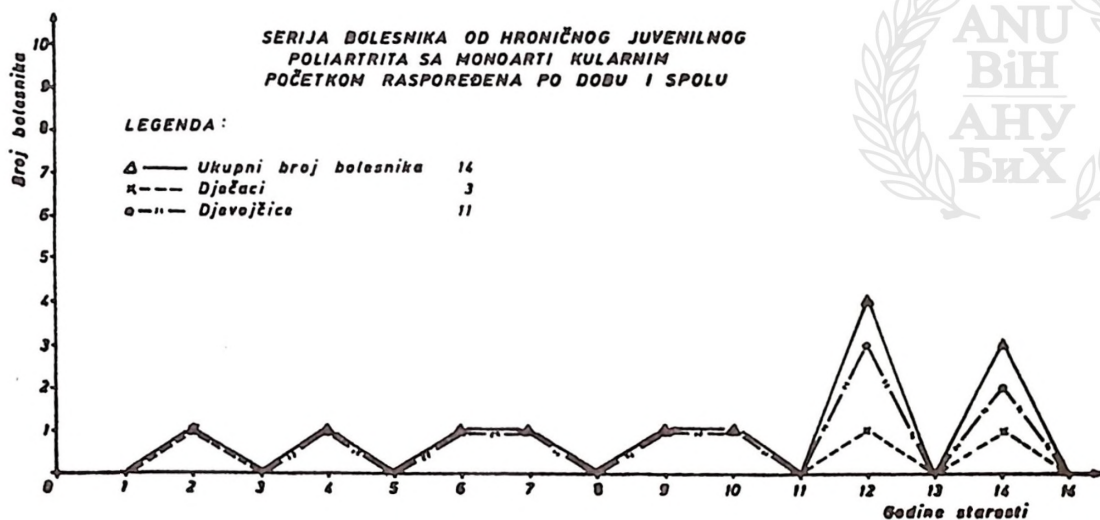
SERIJA BOLESNIKA OD HRONIČNOG JUVENILNOG
POLIARTRITA SA POLIARTIKULARNIM POČETKOM
BOLESTI RASPOREĐENI PO DOBU I SPOLU



Kako pokazuje grafikon 3, ovi bolesnici raspoređeni po dobu i spolu pokazuju jedan bimodalni tip krivulje u pogledu doba pojavljivanja sa prvim vrhom u petoj godini i drugim u 12-oj predominantno oboljelih djevojčica. Kod većine ovih bolesnika u toku nekoliko dana, znači akutni nastup, ili nedjelja, podmuklo pojavljivanje bolesti, bili su zahvaćeni, obično, simetrično veliki zglobovi, najčešće koljeni i skočni, ali i zglobovi kičme, doručja i prstiju. Većina bolesnika sa poliartikularnim nastupom bolesti su u znatnoj mjeri bolesni, apatični, febrilni, anorektični. Poliartritična forma može da nastupi podmuklo sa blagim otocima koji su bezbolni, bez jutarnje ukočenosti, djeca su slabije aktivna, izbjegavaju šetnje i igre, a u postelji leže sa flektiranim koljenima. Nagli nastup poliartikularne forme je lako prepoznati u kontekstu drugih kliničkih znakova; postoje bolni i simetrični otoci zglobova često sa znacima zahvaćenosti vratnog dijela kičmenog stuba (u našoj grupi kod 9 bolesnika (17,64%). U ovoj grupi 7 bolesnika je imalo reumatske nodule, što je od posebnog značaja za dijagnozu, a neki autori tvrde i za prognozu bolesti. Kod dva bolesnika su utvrđene promjene u smislu iridociklitisa.

Monoartikularni početak. — Ovaj oblik početka Stillove bolesti je imalo 14 (16,47%) naših bolesnika. Ovaj oblik je bio znatno češći kod djevojčica 11 : 3.

Grafikon 4



Najčešće se javljao u dobu od 10 do 14 godina (10 bolesnika).

Bolesnici se relativno dobro osjećaju pri ovakvom početku bolesti i rijetko kad imaju koju sistemnu manifestaciju. Nastup bolesti je obično bio postepen sa otokom i bolom u zahvaćenom zglobu. Bol je bio umjeren, izuzev ako je bio zahvaćen zglob kuka. Obično nije bilo znatnijih destrukcija u zahvaćenim zglobovima. Najčešće mjesto lokalizacije procesa je bio koljeni zglob (9 bolesnika). Kod 7 naših bolesnika izvršena je punkcija zgloba koja

je pokazala znake sinovijalne hipertrofije sa »round cells« infiltracijom. U analizi sinovijalne tečnosti nije bilo posebno karakterističnih promjena. Dva od 14 bolesnika su imala znake iridociklitisu u toku svoje bolesti.

Analizirajući *tok bolesti* u našoj seriji bolesnika, mogli smo ih prema datim kriterijima Goela i Shanksa (15) razvrstati na tri grupe:

1. — Kontinuirani ili neremitentni tok bolesti imalo je 19 bolesnika (22,36%) od kojih je 6 imalo sistemni početak bolesti. Iz ove grupe, u toku jednog akutnog napada sistemnih manifestacija nastupio je letalni ishod, a obdukcioni nalaz je pokazao znake hepatične nekroze. Najveći broj bolesnika sa ovakvim tokom imao je poliarтикуlarni početak bolesti i to su oni bolesnici sa hroničnim tokom obično rezistentni na terapiju i kod kojih su se stvarale znatne definitivne sekvele. Od 19 bolesnika dva su u prvom razredu funkcionalnog statusa, znači potpuno nepomični, 5 je imalo ozbiljni stepen ograničenosti pokreta, 2 je imalo lakši stepen ograničenja, a 9 je bilo u normalnom funkcionalnom statusu.

Tabela 1

ODNOS POČETKA JUVENILNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA SA TOKOM BOLESTI I FUNKCIONALNIM STATUSOM PRI OTPUSTU BOLESNIKA

Početak bolesti	Broj bolesnika	Tok bolesti	Broj bolesnika	Funkcionalni status					Exitus letalis
				I	II	III	IV	V	
Sistemni	20	Kontinuirani	6	—	—	—	1	4	1
		Intermitentni	14	—	—	—	3	11	—
		Monociklični	0	—	—	—	—	—	—
Partikularni	51	Kontinuirani	12	2	—	4	1	5	—
		Intermitentni	35	—	—	1	4	30	—
		Monociklični	4	—	—	—	1	3	—
Monoartikularni	14	Kontinuirani	1	—	—	1	—	—	—
		Intermitentni	13	—	—	—	1	12	—
		Monociklični	—	—	—	—	—	—	—

2. — Intermitentni tok bolesti su imali 62 (73,05%) bolesnika od kojih 14 dječaka i 48 djevojčica. U ovoj grupi poliarтикуlarni početak je imalo 35 bolesnika, sistemni početak 14, a monoartikularni 13 bolesnika. Svi ovi bolesnici imali su između dva do osam recidivnih ataka u našem vremenu posmatranja. Funkcionalni status ovih bolesnika je bio slijedeći: jedan je bolesnik u trećem razredu sa znatnim ograničenjem funkcije, 8 su sa lakšim stepenom ograničenja funkcije, a ostali su bez ograničenja u funkcionalnom statusu.

3. — Monociklični tok bolesti su imala 4 (4,7%) bolesnika svi iz grupe sa poliarтикуlarnim početkom bolesti. Nakon potpune stabilizacije bolesti 3 su u normalnom funkcionalnom statusu, a samo jedan je bio lako ograničenih pokreta.

LABORATORIJSKI NALAZI

Kako nema određene početne simptomatologije bolesti, tako su i laboratorijski nalazi u potvrdi dijagnoze varijabilni. Ovo se odnosi kako na rutinske parametre inflamacije (SE, hemogram, MPT, protidogram i dr.) tako i na one koje se odnose na procjenu imunološke reaktivnosti djeteta (imunoglobulinske frakcije, antinuklearna antitijela, reumatoidni faktor, Lateks fiksacioni test). Kako se ističe u literaturi, u akutnoj fazi bolesti povišeni su i sedimentacija eritrocita i posebno broj leukocita što smo i mi nalazili kod bolesnika. Mi smo našli posebno, u sistemnoj formi bolesti u početku visoku sedimentaciju (iznad 80 prvi sat) u 67% bolesnika, kao i neutrofilnu leukocitozu (između 15.000 i 25.000 leukocita) u 42% bolesnika. Međutim, nije postojala uvijek korelacija između akutnog nastupa bolesti i navedenih parametara.

Specifični serološki abnormaliteti kao što su frakcije imunoglobulina, reumatoidni faktor, antinuklearna antitijela, pokazala su odstupanja, ali isto ni korelativno sa početkom i tokom bolesti niti u signifikantno značajnom procentu.

U pogledu frakcija imunoglobulina, određivane su IgG, IgM i IgA i bile su povišene u 12% bolesnika sve tri, dok su pojedine bile povišene (prema Stahmu i Fudenbergu) samo u 2—7% bolesnika.

Antinuklearna antitijela koja mogu da budu korelativni indikator aktivnosti bolesti nađeni su pozitivni u svega 3% bolesnika. Reumatoidni faktor, jedan od najčešće upotrebljavanih testova za dijagnozu, u početnoj fazi bolesti je bio u titru iznad 1 : 64 u 13 bolesnika (15,29%). Početak bolesti u većine ovih bolesnika (10) bio je poliarтикуlaran, a u preostalih (3) sistemski. Svi su ovi bolesnici, izuzev jednog, bili stariji od 8 godina. Lateks fiksacioni test je pozitivan kod prijema u 4 bolesnika, od kojih su 2 imala i visoki titar reumatoidnog faktora (1 : 256). Sva 4 ova bolesnika su imala poliarтикуlarni početak bolesti i svi su bili stariji od 8 godina.

LIJEČENJE

Izbor liječenja bolesnika sa JRA predstavlja isti ili sličan problem kakav se sreće pri utvrđivanju dijagnoze bolesti. Od posebnog značaja u terapiji je privikavanje djeteta na hronicitet njegove bolesti, kao i edukacija roditelja u održavanju fizioterapijskih mjera radi očuvanja i poboljšanja funkcije inflamiranih zglobova. Pri svemu ovome ne smije se zaboraviti da djetetu treba omogućiti normalan rast i razvoj. Isto tako treba poduzeti sve mjere da se spriječi ili odgodi pojava komplikacija kao što su iridociklitis, amiloidoza i

druge. Stoga liječenje treba da obuhvati i periodička klinička ispitivanja bolesnika. Ponekad je veoma značajna pomoć psihologa, dječijeg psihijatra i socijalnog radnika, posebno u uslovima neprilagođene sredine na ovu bolest.

Medikamentozna terapija

Aspirin: Kod svih oblika početka bolesti uvodna terapija u bolesnika dječje populacije treba da bude acetilosalicilna kiselina. Mi smatramo, još uvijek, da je to lijek izbora. U većine bolesnika aktivnost oboljenja će biti suprimirana do snošljivih granica (19). Uobičajena doza ovog lijeka je 80 do 120 mg na kg tjelesne težine za 24 časa podijeljena na 4 jednaka dijela. Najbolje se podnosi sa mlijekom. Ovom dozom postizemo u toku nekoliko dana optimalnu terapijsku salicilemiju u nivou od 15 do 25 mg na 100 ml krvi. U našoj seriji svi osim dva bolesnika su liječeni sa salicilatima, kao uvodna terapija u navedenoj dozi. Stalnim praćenjem salicilemije i salicilurije može se kontrolisano održavati optimalna salicilemija povećanjem ili smanjenjem doze da bi se izbjegli nepoželjni efekti. Neželjeni efekti ove terapije su širokog dijapazona od najlakših, lakših probavnih smetnji, do teških poremećaja koagulacionog statusa, hepatotoksiciteta ili akutne intoksikacije salicilnim jonom. Od posebnog značaja je kontrola ove terapije u mlađoj dobnoj skupini bolesnika, koji su zbog svoje bolesti dehidrirani, zbog opasnosti od akutne salicilne intoksikacije, koja se vrlo brzo razvija sa znatnim acidobaznim i drugim homeostatskim poremećajima. U početku se razvija zbog podražaja CNS-a hiperventilacija koja izaziva respiratornu alkalozu, a u toku nekoliko narednih časova se razvija ozbiljna metabolička acidoza koja je praćena prekomatoznim ili komatoznim stanjem bolesnika dosta rezistentnim na urgentnu terapiju.

I pored ovako široke skale neželjenih efekata, terapija salicilatima predstavlja, uz stalni nadzor, lijek izbora u pedijatrijskoj dobnoj populaciji. Dužina trajanja liječenja ovisi o težini kliničke slike, o toku bolesti, o prisutnim komplikacijama, o čemu, uostalom, ovisi i uvođenje komplementarnog liječenja uz ovu terapiju.

Kortikosteroidi: Danas postoje dobro dokumentovane studije o rizicima kortikosteroidne terapije. Ovo ljekar mora da ima na umu kada je u pitanju uvođenje kortikosteroida u liječenje ove bolesti, kao i dužina trajanja ove terapije. Posebno je opasna za bolesnika ako postane »ovisan« o kortikosteroidima, kada se ova terapija ne može za duži period ili nikako prekidati, jer dolazi do teških egzacerbacija bolesti, sa psihičkim nemirom, razdražljivošću bolesnika, što prisiljava ljekara da ovu terapiju ponovo nastavi. Upotreba kortikosteroida u liječenju hroničnog juvenilnog poliartrita je znatno suženih indikacija upravo zbog teških, ponekad i po život opasnih komplikacija.

Današnje indikacije za ovu terapiju su svedene na slučajeve sa teškim sistemnim početkom kod bolesnika sa komplikacijama na očima i srcu. U našoj grupi bolesnika kortikosteroidi su korišteni samo u navedenim indikacijama.

Intraartikularna aplikacija kortikosteroida ima vjerovatno koristan efekat u bolesnika sa monoartikularnim početkom bolesti ili u onih sa poliartikularnim početkom kada su jedan ili dva zgloba ozbiljnije zahvaćeni tako da ometaju ranu primjenu fizioterapije.

Nesteroidni preparati

Indometacin je isključen iz upotrebe u pedijatrijskoj praksi s obzirom da su publikovani slučajevi smrti zbog upotrebe ovog lijeka u dječjoj dobi; sam proizvođač upozorava »da siguran efekat za njegovu upotrebu u djece nije ustanovljen«. Izgleda, međutim, da u adultnom periodu indometacin ima povoljan efekat kod psoriatičnog artritisa. Od drugih nesteroida mi smo upotrebljavali brufen u lakšim slučajevima, kao monoterapija, ili češće u kombinaciji sa drugim antiinflamatornim lijekovima. Povoljan efekat ove terapije, u ozbiljnijim slučajevima, u kombinaciji sa drugim lijekovima, teško je procijeniti.

Ostali antireumatici

Krizoterapija: Soli zlata smo upotrijebili u 12 (14,11%) bolesnika. Indikacija za upotrebu soli zlata je bila u bolesnika sa poliartikularnim početkom bolesti i neremitentnim tokom. Doza je bila između pet do 20 mg intramuskularno u poreiodima od 10 do 20 dana, uz stalnu kontrolu funkcije bubrega i hemograma. Povoljan efekat ove terapije smo mogli procijeniti u tri bolesnika. Kod 7 liječenih bolesnika solima zlata nije bilo povoljnog efekta nakon terapije provedene u trajanju od 8 do 12 mjeseci, u 2 bolesnika je ova terapija bila obustavljena zbog permanentne hematurije.

U 11 (12,94%) bolesnika u terapiji su davana antimalarici, obično u kombinaciji sa drugim antiflogisticima, najčešće acisalom. Doza je bila od 3 do 5 mg na kg tjelesne težine. Uz pažljivi nadzor posebno strukture oka, gdje se mogu sedimentirati metaboliti resohina, ova terapija je imala povoljan efekat kod naša tri bolesnika.

Penicillamin, sa kojim nemamo vlastito iskustvo, upotrebljava se, u liječenju JRA, ali se kritički nije utvrdila ni doza ni trajanje liječenja, te uz niz ozbiljnih neželjenih efekata, skoro opisanu miasteniju i Goodpastureov sindrom izazvan penicillaminom (26), u pedijatrijskoj praksi još nije preporučljiv.

Ciostatika su izgleda danas dosta upotrebljavani preparati, osobito kod reumatskog artritisa i sistemnog lupusa pa i kod djece. Mehanizam njihovog djelovanja još nije poznat. Moguće da dovode do znatne imunosupresije. Ovakvo shvaćanje, međutim, nije bilo moguće korelirati sa kliničkim efektom. Moguće da se radi i o antiinflamatornom djelovanju čemu bi se mogla pripisati njihova efikasnost (26). Kontrolisane kliničke studije djelovanja ovih preparata su malobrojne, iako se alkilizirajući preparat ciklofosamid, kao i antimetabolik azatioprin, upotrebljavaju duže vremena u područjima izvan reumatologije.

Studije koje su dobro kontrolisane ukazuju da ciklofosamid i azatioprin mogu da inhibiraju aktivnost bolesti kod reumatoidnog artritisa i sistemnog lupusa (Lorenzen I., Seider K.). Za sada ne postoje dokazi da bi ovi preparati mogli i da izliječe bolest. Njihov klinički efekat je simptomatski, sličan onom efektu koji se postiže necitostatskim antiinflamatornim liječenjem. Međutim, rizik ove terapije još nije dovoljno sagledana, posebno u izazivanju malignih procesa i teratogenog efekta. Mada smo i mi bili prisiljeni kliničkim tokom bolesti da upotrijebimo citostatike (u 2 bolesnika ciklofosamid, u 3 azatioprin) u 5,88% bolesnika, smatramo da bi u pedijatrijskoj populaciji u liječenju hroničnog juvenilnog poliartritisa trebalo raščistiti izvjesna pitanja prije nego što se prihvati ova terapija: a) mehanizam djelovanja citostatika, b) kakav je udaljeni efekat ovih preparata, c) sa kojima se od njih postiže za najkraće vrijeme upotrebe maksimalan uspjeh i d) koliko je prihvatljiva kombinovana terapija citostatika sa kortikosteroidima? Smatramo da, dok se ne dobiju odgovori na ova pitanja, citostatsku terapiju treba izostaviti iz upotrebe u liječenju ove bolesti.

Kada se govori o liječenju hroničnog juvenilnog poliartritisa, potrebno je istaći i izvjesne druge aspekte medikamentozne terapije. Većina naših bolesnika, bilo od početka svoje bolesti, bilo u izvjesnim periodima, uzimaju simultano više od jednog lijeka. Mada je za sada nemoguće procijeniti interakciju svih mogućih kombinacija lijekova, ipak se mora poznavati vjerovatnost zajedničke farmakokinetičke interference, posebno sa kliničkog stanovišta. Poznato je, na primjer, da indometacin reducira količinu izlučenog salicilnog jona i ovakva kombinacija u pedijatrijskoj praksi ne dolazi u obzir, između ostalog i zbog ove interakcije. Isto tako kortikosteroidi snižavaju bubreni klirens salicilata te se ovi posljednji treba da daju u ovakvoj kombinaciji u nižoj dozi od preporučene. Prema izvještajima iz literature (19) izgleda da kortikosteroidi i salicilati u nižim dozama imaju dodatni povoljan efekat za vrijeme terapije solima zlata.

U kontekstu ovih napomena treba istaći, da sve dotle dok se malo zna o interakciji antireumatskih lijekova svaka kombinacija mora da bude pažljivo prostudirana i strogo nadzirana.

DISKUSIJA

JRA predstavlja svojim početkom, a i tokom, takav dijagnostički problem da je teško upotrijebiti stalne kriterije u uspostavljanju ove dijagnoze. Kako je istaknuto u rezultatima, izdvajajući oblik početka bolesti, mogli smo naše bolesnike razvrstati u tri grupe: poliartrikularnim, sistemski i monoartikularnim početkom. Najveće dijagnostičke poteškoće zadaju oblici bolesti sa sistemskim početkom i atenuirane forme poliartrikularnog početka sa tihim podmluklim znacima bolesti. Kako smo istakli ono što karakteriše oblik sa sistemnim početkom to je akutna febrilna epizoda sa dosta tipičnom intermitentnom temperaturom, sa pojavom reša i drugim ekstraartikularnim manifestacijama. Prema našoj analizi sistemni početak ima manji broj djece koja obolijevaju od JRA (u nas 23,52%), što je saglasno drugim autorima (Schaller i saradnici 1972, Bywaters i Ansell 1972). Mi smo zapazili

da je pojavljivanje ovog oblika jednakomjerno zastupljeno prema dobi i spolu. Većina ovih bolesnika je imala povišene frakcije imunoglobulina, a tri su imala i povišeni reumatoidni faktor. Sistemne manifestacije su bile uzrok permanentnog morbiditeta, često zahvatajući kardiovaskularni sistem što može da bude otežavajući faktor u kliničkoj slici i prognozi bolesti.

Iako se u ovoj grupi bolesnika češće nalaze noduli reumatici mi smo ih konstatovali smo kod dva bolesnika i kod jednog je bio dijagnosticiran iridociklit, komplikacija koja nije učestala u sistemnom obliku početka JRA. U 14 bolesnika ove grupe tok je bio intermitentan. Ovaj tok bolesti je nepredvidiv i ne postoji put i način da se procijeni koji će od ovih bolesnika imati relaps i kada, i da li će se bolest sama rasplamsati. U 6 bolesnika tok je bio neremitirajući. Iz ove grupe jedan bolesnik je egzistirao u jednoj od reaktivacija svoje bolesti, a kao uzrok smrti nađena je hepatična nekroza.

Poliartikularni početak liči reumatoidnom artritu odraslih i rijetko predstavlja dijagnostički problem. Djevojčice su bile znatno češće aficirane nego li dječaci 3:1. Iridociklitis su imala 4 bolesnika. Deset iz ove grupe su imala pozitivan reuma faktor. Analizirajući tok bolesti u ovoj grupi bolesnika, 12 su imala kontinuiran tok od kojih većina sa znatnim ispadima u funkcionalnom statusu. Ova grupa bolesnika je bila izrazito rezistentna na antireumatsku terapiju. Tri bolesnika iz ove grupe su primala citostatika sa izvjesnim povoljnim terapijskim efektom.

Intermitentni tok bolesti su imala 35 bolesnika. Aktivnost bolesti je različito trajala, od 1 do 7 godina. U ovoj grupi su bili najčešći recidivni ataci.

Monociklični tok su imala 4 bolesnika i kod svih je bolest postala inaktivna u dvogodišnjem periodu.

Monoartikularni početak su imala 14 bolesnika od kojih su predominantno djevojčice. U ovoj grupi je bilo 13 bolesnika sa intermitentnim tokom, a jedan je imao kontinuirani tok koji je doveo do znatnih deformacija.

U pokušaju da koreliramo oblik početka bolesti sa tokom bolesti i funkcionalnim statusom na kraju liječenja, može se reći da ne postoji određena zakonomjernost niti signifikantnost te je ishod bolesti nepredvidiv, bez obzira na oblik kojim počinje i da li je tok kontinuiran, intermitentan ili monocikličan.

Što se tiče laboratorijske pomoći u dijagnozi oboljenja, danas nam stoji na raspolaganju znatno više mogućnosti. Ovdje posebno mislimo za dijagnostičke metode za identifikaciju imunih kompleksa. Kako je istaknuto pri našoj analizi i u nama dostupnoj literaturi (4, 5, 10, 12) pozitivni reuma faktor i povišeni imunoglobulini su pomoć u dijagnozi, mada i ne strogo specifični. Ostali laboratorijski parametri su još nespecifičniji za dijagnozu. I pored toga postoji stalan i intenzivan interes za identifikaciju i poboljšanje laboratorijskih metoda u utvrđivanju dijagnoze bolesti, ali i u produbljavanju našeg znanja o patogenezi ovog teškog oboljenja. U posljednje vrijeme sve više je podataka da je reumatoidna bolest, bolest imunog kompleksa.

Imunoflorescentne studije reumatoidne inflamacije su otkrile granularne depozite kao precipitate imunoglobulina i komplementarnih faktora i u ćeliji i izvan ćelije fagocita, kako na površini tako i u dubini sinovijalnog tkiva. Međutim, u dubljim slojevima reumatoidnog sinovijuma postoje guste infil-

tracije limfocita i plazma ćelija, čak u takvoj mjeri da se razvijaju limfoidni folikuli koji imaju sve oblike limfnog tkiva. Slični su nalazi otkriveni u drugim tkivima zahvaćenim reumatskim procesom. Postoji jasno sistemni hronični imuni proces koji je saglasan sa hroničnom teškom inflamacijom. Kako je poznato glavne karakteristike reumatoidne inflamacije su infiltracija limfocitima, infiltracija plazma ćelijama, granulirani depozit imunoglobulina u velikoj količini kao imunokompleksi, uključivanje komplementarnog sistema, te aktivnost makrofaga i fagocitoza imunih kompleksa. Ove odlike jasno ukazuju da su imune reakcije u patogenetskom mehanizmu kod reumatoidne inflamacije. Iako znamo ove odlike one nam još ne ukazuju na etiologiju bolesti.

Isto tako je poznato, na osnovu testiranja, humoralnog imuniteta, da je ovaj u toku reumatoidne bolesti povišen. Ovo je zaključeno na osnovu prisustva velikog titra autoantitijela i povišenog nivoa serumskih imunoglobulina kod ovih bolesnika. S druge strane, celularni imunitet testiran in vivo, putem odgođenog hipersenzitiviteta je sigurno pokazao smanjenje aktivnosti, dok su studije izvedene in vitro pokazale normalnu ili samo slabu depresivnu reakciju celularnog imuniteta. Iako su ovi rezultati nekonzistentni, izgleda moguće da kod reumatoidne bolesti postoji jedna neuravnoteženost između povišenog humoralnog aktiviteta i sniženog celularnog imuniteta. Kada bi se ova imbalansa mogla prikazati ubjedljivo to bi moglo da predstavlja predisponirajući faktor kod ovih oboljenja. Ova su saznanja unaprijedila razumijevanje patogenetskog mehanizma iako nas nisu približila etiogenezi bolesti. Stoga i dijagnoza bolesti mora još da ostane u domenu kliničkog ispoljavanja početka, njenog toka ali i korištenja novih laboratorijskih tehnika koje omogućavaju i izdvajanje posebnih entiteta. Već sada se u dijagnozi u velikoj mjeri koristi indikatorima komplementnog sistema C-3, C-4, i već je utvrđeno da su vrijednosti ovih komplementa snižene u bolesnika sa sistemnim lupusom u vrijeme aktivne faze, dok su povišene vrijednosti nađene kod reumatoidnog artritisa, što je značajan dijagnostički napredak. Od značaja je istaći i dijagnostičku vrijednost histokompatibilnih kompleksa. Tako su N i s i l a i saradnici (1975) objavili izrazito visoke vrijednosti HLA — B 27 antigena u bolesnika sa seropozitivnim i seronegativnim reumatoidnim artritisom. Schallerova je nedavno ukazala da djeca sa JRA koji će kasnije razviti ankilozirajući spondilit imaju povišene vrijednosti ovih antitijela. Međutim, kod artritisa zbog psorijaze, kao i ulcerativnog kolitisa ovaj antigen nije bio povišen. Glavni značaj ovih otkrića radi čega ih ističemo je taj da vode bazičnom istraživanju etiopatogeneze u reumatskim bolestima. Ova otkrića imaju i drugi poseban značaj, jer su injicirala razrješavanje konfuzije u terminologiji reumatoidne bolesti. Od posebnog značaja za pedijatre je, izmjena u klasifikaciji i nomenklaturi JRA za veći broj entiteta koji su do sada tretirani ili kao posebna bolest ili kao podgrupa reumatoidne bolesti. Za cjelokupnu grupu reumatoidnih oboljenja u djece predložen je generički termin *juvenilni hronični poliartritis* u koji su uključeni slijedeći entiteti:

1. Igm — faktor pozitivni reumatoidni artritis;
2. Poliartritis sa sakroilitisom tipa ankilozirajućeg spondilitisa;
3. Psoriatična atropatija;

4. Poliatropatija udružena sa ulcerativnim kolitisom ili regionalnim enteritisom;
5. Artritis udružen sa drugim oboljenjima kao što je sistemni lupus eritematosus;
6. Sill-ova bolest sa svojim podgrupama: sistemni oblik, — monoartikularni — i pauciartikularni oblik sa iridociklitom.

Ovaj prijedlog je potekao od subkomiteta stručnjaka EULAR-a za nomenklaturu i klasifikaciju bolesti i dobio je saglasnost na VII evropskom kongresu u Helsinkiju u junu 1975. (26).

SARAJLIĆ, E.

JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY

In the work have been presented the experiences, which have been acquired in the ten-year period, concerning the problem of chronic juvenile polyarthritis. Although the etiopathogenic mechanisms are still always not clear enough, the various appearance and the variegated course of the disease, point to a complex immunogenetic mechanism, which in the light of the new knowledge about the immunopathogenesis of rheumatic diseases grants the foundation for its clearing up.

The former advance in the diagnosis enables also the terminological confusions connected with this disease.

The progress in the explanations of immunopathogenic occurrences brings in more light and systematisms in the therapy of the disease. The use of the drugs which modify the immunopathogenic mechanisms of the disease brings in more hope in the treatment of this difficult disease. An last, the physical treatment as integral part of therapy of juvenile chronic polyarthritis reduces the percentage of the severe invalidity and improves the difficult prognosis of the disease.

LITERATURA

- (1) Ansell, B. M. and Bywaters, E. G. L. (1959): *Prognosis in Still Disease*. Bull. rheum. Dis. 91, 189.
- (2) Ansell, B. M. and Bywaters, E. G. L. (1972): *The Management of Juvenile Chronic Polyarthritis*. Practitioner, 208, 91.
- (3) Bach, J. F., Gruscelli, C., Judet, C., Ballet, J. J., Bach, C. and Mozziconacci, P. (1974): *Rheumatoid Rosette in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Arch. Dis Child, London 49/6:438—443.

- (4) Bianco, N. E., Panush, R. S., Stillman, J. S. et al. (1971): *Immunologic Studies of Juvenile Rheumatoid Arthritis* Rheum. 14:685—696.
- (5) Bluestone, R. L. S., Godberg, Katz, R. M., Marchesano, J. M. and Calabro, J. J. (1970): *Juvenile Rheumatoid Arthritis: A serologic Survey of 200 Consecutive Patients*. J. Pediatr. 77:98.
- (6) Boone, E., Baldwin, J., and Levine, C. (1974): *Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Ped. Clin. N. A., Philadelphia 21/4: 885—917.
- (7) Brewer, E. H., Bassm, J. T., Cassidy, B. S., Duran, C. W., Fink, J. C., Jacobs, M., Markowitz, W. E., Reynolds, J., Schaller, J. S., Stillman, J. S. and Wallece, S. L. (1973): *Criteria for the Classification of Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Bull. Rheum. Dis. 23:712.
- (8) Calabro, J. J. and Marchesano, J. M. (1968): *The Early natural History of Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Med. Clin., N. Amer. 52:567.
- (9) Calabro, J. J., Parrino, G. R., Marchesano, J. M. (1970): *Monarticular onset Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Bull. Rheum. Dis 21:618.
- (10) Cassidy, J. T., Petty, R. S., Sullivan, D. B. (1973): *Abnormalities in the Distribution of Serum Immunoglobulin Concentrations in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. J. Clin. Invest. 52:1931—1936.
- (11) Cassidy, T. James, Joan L. Shillis, Frank B. Brandon, Donite B. Sullivan and Robert G. Bracket (1974): *Viral Antibody titers to Rubella and Rubeola in JRA*. Pediatrisc. Evanston — 54/2:239—245.
- (12) Florin-Christensen, A., Arana, R. M., Garcia Morteo, O., Roux, M. E. and Hubscher, O. (1974): *IgG, IgA, IgM and IgD Antiglobulins in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Annals of rheumatic diseases, London 33/1: 32—35.
- (13) Fudenberg, H., Good, R. A., Godman, H. C., Hitzig, W., Kunkel, H. G., Roitt, L. M., Rosen, F. S., Rowe, D. S., Seligmann, M. and Soothill, J. R. (1971): *Primary Immunodeficiencies Report of a World health Organization Committee*. Pediatrics 47, 927.
- (14) Goel, K. M., Logan, R. W., Barnard, W. P. and Shanks, R. A. (1974): *Serum Immunoglobulin and Bc/Bc Globulin concentration in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Ann. rheum. Dis. 33, 37.
- (15) Goel, K. M. and Shanks, R. A. (1974): *Follow up Study of 100 Cases of Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Ann. of the rheumatic diseases, London 33/1: 25—32.
- (16) Heinecke, M., Müller, R. und Schicke, R. (1974): *Die Kurbehandlung der Juvenilen Rheumatoid Arthritis in Kliniksanatorium Gottleuba 1967—1971*. Kinderärztl. Praxis, Leipzig 42/5: 202—208.
- (17) Höyeraal, H. M. (1973): *Impaired Delayed Hypersensitivity in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Institute of Immunology and Rheumatology, Rikshospitalet and Oslo Sanitetsforening Universi'y Hospitals, Oslo 1, Norway. Ann. rheum. Dis. 32, 331.
- (18) Huskisson, E. C. and Dudley-Hart, F.: *Severe, Unusual, and Recurrent Infections in Rheumatoid Arthritis* (1972) Ann. rheum. Dis, 31, 118, 172.
- (19) Laaksonen, A. L. und Yrjana, T. (1975): *Die Dosierung der Salizylattherapie bei Juveniler Rheumatoid Arthritis*. Kinderärztl. Praxis Leipzig 43/6: 263—268.
- (20) Matsaniotis, N. C., Kattamis, M. Paidoudid, Anastasea, K. Vlachou and Lagos, P. (1974): *The Direct Coombs-test in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Helv. Paes. Acta, Basel 29/6: 609—613.

- (21) Petty, R. E., Cassidy, J. T., Sullivan, D. B. (1973): *Clinical Correlates of Antinuclear Antibodies in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. J. Pediatr. 83: 386—389.
- (22) Rudnicki, R. D., Ruderman, M. et. all. (1974): *Clinical Features and Serologic Abnormalities in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Arthritis and Rheumatism, Vol. 17, N° 6.
- (23) Sullivan, D. B., Cassidy, J. T. and Petty, R. E. (1975): *Pathogenic Implications of Age of Onset in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Arthritis and Rheumatism, Vol. 18, N° 3.
- (24) Schaller, J., Beskwith, B., and Wedgwood, R. J. (1970): *Hepatic involvement in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. J. Pediatr. 77—203.
- (25) Schaller, J., Wedgood, R. J. (1972): *Juvenile Rheumatoid Arthritis*. A. review. Pediatrie 50—940—953.
- (26) *VIII European Rheumatology congress (1976)*, Helsinki june 1—7, 1975. Scand. J. Rheumat., Vol. 5, Suppl. 12.

