

# JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

## JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Lana Tambić Bukovac, Marija Perica

Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prim. Lana Tambić Bukovac, dr. med.

Dječja bolnica Srebrnjak

Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: lanabukovac@gmail.com

Primljeno: 9. rujna 2016.

Prihvaćeno: 16. rujna 2016.

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

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

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

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

### Uvod

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

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

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

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

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

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

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

### Imunopatogeneza JIA

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

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

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

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

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

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

### Klinička slika

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

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

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

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

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

sakroileitisom ili Reiterov sindrom ili akutni prednji uveitis u rođaka u prvom koljenu.<sup>31,32</sup>

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

### Dijagnoza

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

### Liječenje

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## LITERATURA

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

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