

JUVENILNI SPONDILOARTRITIS

JUVENILE SPONDYLOARTHRITIS

Lovro Lamot, Miroslav Harjaček

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Miroslav Harjaček, dr. med.

Klinika za pedijatriju

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

mob.: 091/4637-878

e-mail: miroslav.harjacek@kbcsm.hr

Primljeno: 8. rujna 2016.

Primljeno: 18. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Spondilartritis – dijagnoza, genetika, imunologija, komplikacije, liječenje; Genska sklonost bolesti; HLA B27 antigen; Sakroilijačni zglobovi; Tendinopatija – etiologija; Ahilova tetiva; Enteritis – etiologija; Anti-reumatici – terapijska primjena

SAŽETAK. Juvenilni spondiloartritis (jSpA) skupina je multifaktorskih bolesti u kojima dolazi do poremećenog međudjelovanja imunskog sustava i čimbenika okoliša u ljudi s predisponirajućim genotipom, što dovodi do upale i strukturnih oštećenja ciljnog tkiva. Prvi simptomi jSpA rijetko su povezani s kralježnicom, a češće se javljaju nesimetrični oligoartritis zglobova donjih ekstremiteta, daktilitis i periferni entezitis. Postoje brojni kriteriji za klasifikaciju jSpA, no većina pedijatrijskih reumatologa danas se koristi kriterijima Međunarodne lige reumatoloških udruženja (ILAR) prema kojima je najveći broj bolesnika s artritisom i entezitisom ili artritisom ili entezitisom uz još dvije ili više od karakteristika poput bolnosti sakroilijakalnih zglobova na dodir i/ili bolnosti kralježnice zbog upalnog procesa, HLA-B27-genotipa, bolesti povezane s HLA-B27-genotipom u jednog ili više rođaka u prvom ili drugom koljenu, uveitisa te muškog spola uz više od osam godina života, svrstan u podskupinu juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) koju nazivamo artritis pridružen entezitisu (ErA). Sukladno tomu, dijagnoza bolesti postavlja se uglavnom na temelju kliničke slike i anamnestičkih podataka; od laboratorijskih pretraga potrebno je odrediti antinuklearna antitijela (ANA), reumatoidni faktor (RF) te HLA-tipizaciju kako bi se utvrdila prisutnost HLA-B27, B7 i/ili DR4-genotipa. S obzirom na to da velik broj bolesnika ima i supkliničku upalu crijeva, preporučljivo je provjeriti i fekalni kalprotektin. Ako postoje simptomi perifernog entezitisa, potreban je pregled muskuloskeletnim ultrazvukom s osnaženim doplerom (PDUS), a pri znakovima zahvaćenosti kralježnice radiografsko snimanje te magnetska rezonancija (MR) s kontrastnim sredstvom. Najveći broj djece s jSpA-om liječi se fizikalnom terapijom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), dok se refraktorni oblici periferne bolesti mogu liječiti sintetskim lijekovima koji utječu na tijek bolesti (DMARD), poput sulfasalazina. Kada bolest zahvati i kralježnicu, potrebno je liječenje biološkim DMARD-ovima poput adalimumaba, infliksimaba i etanercepta. Usprkos mnogim istraživanjima koja su pružala dobar uvid u patogenezu bolesti odgovor na liječenje i prognozu teško je predvidjeti.

KEYWORDS: Spondylarthritis – complications, diagnosis, genetics, immunology, therapy; Genetic predisposition to disease; HLA B27 antigen; Sacroiliac joint; Tendinopathy – etiology; Achilles tendon; Enteritis – etiology; Antirheumatic agents – therapeutic use

ABSTRACT. Juvenile spondyloarthritis is a group of multifactorial diseases in which a disturbed interplay occurs between the immune system and environmental factors on a predisposing genetic background, which leads to inflammation and structural damage of the target tissue. First symptoms of jSpA rarely involve the spine, while asymmetrical oligoarthritis of lower extremities, dactylitis, and peripheral enthesitis are much more common. There are many classification criteria for jSpA, but the majority of pediatric rheumatologists currently use the International League Against Rheumatism (ILAR) criteria according to which most patients with jSpA are classified into the enthesitis-related arthritis group of juvenile idiopathic arthritis. To meet these criteria, a patient should have arthritis and/or enthesitis, with two or more symptoms such as sacroiliac joint tenderness and/or inflammatory back pain, HLAB27 genotype, HLA B27 genotype-associated disease in a first- or second-degree relative, uveitis, and male sex with eight or more years of age. Therefore, diagnosis is most often made only based on clinical examination and medical history. Anti-

nuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor (RF), and HLA testing with B27, B7, and DR4 alleles are preferred. Since subclinical gut inflammation is present in many patients, it is recommended to check fecal calprotectin levels. In patients with signs of peripheral enthesitis it is warranted to perform power Doppler musculoskeletal ultrasound (PDUS), and in patients with signs of axial involvement radiographic and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Most patients are treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy, while in refractory cases with peripheral disease synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), such as sulfasalazine, are used. In patients with axial involvement, biological DMARDs such as adalimumab, infliximab, and etanercept are obligatory. Although a number of studies gave us a good insight into the disease pathogenesis, the response to treatment and prognosis are still difficult to predict.

Definicija

Spondiloartritis (SpA) naziv je za skupinu upalnih bolesti koje imaju mnoga preklapajuća obilježja, a od drugih oblika upalnih artritisa razlikuju se prema genetskoj predispoziciji, patogenezi i ishodu.¹ U ovu skupinu bolesti svrstavaju se ankilozantni spondilitis (AS), reaktivni artritis (ReA), psorijatični artritis (PsA), artritis povezan s upalnim bolestima crijeva (IBD) i nediferencirani SpA (uSpA). Jedno od osnovnih obilježja cijele skupine jesu seronegativnost za IgM-reumatoidni faktor (RF) i antinuklearna antitijela (ANA) te činjenica da upala s vremenom može zahvatiti kralježnicu i/ili sakroilijakalne zglobove (aksijalni skelet). Bolesti iz ove skupine spadaju među najčešće kronične reumatske bolesti s prevalencijom od 0,3% u Zapadnoj Europi.²⁻⁵ Obično počinju u trećem ili četvrtom desetljeću života, no 10 – 20% bolesnika može iskusiti prve simptome prije šesnaeste godine života pa tada govorimo o juvenilnom spondiloartritisu (jSpA).⁶ SpA u djece obično počinje kao nediferencirani oblik bolesti: prvi simptomi, za razliku od SpA u odraslih, rijetko su povezani s kralježnicom, a mnogo češće javljaju se nesimetrični oligoartritis zglobova donjih ekstremiteta, daktilitis i periferni entezitis.⁷ Upravo zbog toga opravdana je gruba podjela jSpA na nediferencirane i diferencirane oblike.^{6,8} U nediferencirane oblike ubrajaju se sindrom seronegativne entezopatije i artropatije (SEA) te artritis pridružen entezitisu (ErA), koji je podskupina juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA). U diferencirane oblike ubrajaju se juvenilni ankilozantni spondilitis (jAS), PsA, ReA i artritis povezan s IBD-om. Nediferencirani oblici često s vremenom prelaze u diferencirane pa se tako pokazalo da čak 75% bolesnika sa sindromom SEA pet godina nakon postavljanja dijagnoze zadovoljava dijagnostičke kriterije za AS.⁹

Kriteriji

Upotreba postojećih klasifikacijskih kriterija za djecu ili primjena kriterija za odrasle bolesnike sa SpA-om još nosi sa sobom određene izazove, što je zasigurno jedan od razloga zbog kojih se bolest u djece može i previdjeti.^{1,6,7,10} Među postojeće kriterije razvijene za jSpA spadaju kriteriji za sindrom SEA,¹¹ Garmisch-Partenkirchenski (G-P) kriteriji za jSpA,¹² kriteriji za

atipični spondiloartritis u djece¹³ te klasifikacijski kriteriji za JIA koje je postavila Međunarodna liga reumatoloških udruženja (engl. *International League of Associations for Rheumatology – ILAR*).^{14,15} Osim navedenih, u djece se mogu rabiti i kriteriji za postavljanje dijagnoze u odraslih, kao što su Amorovi kriteriji^{16,17} te kriteriji Europskog društva za proučavanje spondilartropatija (engl. *European Spondyloarthropathy Study Group – ESSG*),¹⁸ u kojima zahvaćenost kralježnice nije jedan od preduvjeta za postavljanje dijagnoze, dok se u slučaju zahvaćenosti kralježnice i u djece mogu rabiti Njujorški kriteriji za dijagnozu AS-a.¹⁹ Veću osjetljivost za SpA u djece pokazali su novorazvijeni kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS*) s pomoću kojih se procjenjuje periferni spondiloartritis u odraslih koji imaju dominantni artritis, entezitis ili daktilitis.^{10,20} Iako se pokazalo da najveću osjetljivost za otkrivanje SpA u djece imaju G-P kriteriji,²¹ većina pedijatrijskih reumatologa za postavljanje dijagnoze jSpA danas rabi ILAR-ove klasifikacijske kriterije za JIA.⁶ Prema njima se može klasificirati većina artritisa koji traju dulje od 6 tjedana i javljaju se u djece mlađe od 16 godina.¹⁴ Bolesti koje spadaju u skupinu jSpA prema ILAR-ovim kriterijima raspoređene su u nekoliko podskupina. Najveći broj bolesnika s nediferenciranim oblikom jSpA i jAS-om tako je svrstan u ErA-podskupinu, dok se svi ostali oblici jSpA osim PsA mogu svrstati u skupinu nediferenciranih artritisa. Da bi se svrstali u ErA-podskupinu JIA, bolesnici moraju imati artritis i entezitis ili artritis ili entezitis uz još dvije ili više karakteristika poput bolnosti sakroilijakalnih (SI) zglobova, HLA-B27-genotipa, bolesti povezane s HLA-B27-genotipom u jednog ili više rođaka u prvom ili drugom koljenu, uveitisa te biti muškog spola uz više od osam godina života.

Epidemiologija

Procjena prevalencije jSpA, a osobito ErA, temelji se na podacima za JIA, zbog čega je vrlo ovisna o zemljopisnoj lokaciji i kriterijima upotrebljanim prilikom postavljanja dijagnoze.¹ Procjenjuje se da od JIA boluje 7 do 400 od 100.000 djece (0,007 do 0,4%), premda se čini da je navedena gornja granica pretjerana.²² Smatra

se da od toga 2 – 11% djece zadovoljava kriterije za ErA i PsA. Istraživanje provedeno u Hrvatskoj, u kojem su upotrijebljeni ESSG-ovi kriteriji za postavljanje dijagnoze, pokazalo je da je učestalost jSpA među djecom s reumatskim bolestima 8,2%.²³ To je u skladu s rezultatima američkih, kanadskih i britanskih istraživanja u kojima otprilike 7,9 – 9,8% djece koja su upućena dječjem reumatologu ima jSpA.^{24–26} Prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze ErA u jednom istraživanju u kojem je sudjelovalo 115-ero djece, bila je 11,7 godina (u rasponu od 2,8 do 17,6 godina), a omjer dječaka prema djevojčicama bio je 3,4 : 1.²⁷ U već spomenutom istraživanju provedenom u Hrvatskoj prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze jSpA bila je 13,1 godina (u rasponu od 4,4 do 17,8 godina), dok je omjer dječaka prema djevojčicama bio 1,19 : 1.²³ Nadalje, važno je da oko 20% rođaka u prvom koljenu djece s postavljenom dijagnozom jSpA ima SpA.⁷ Navedeni podaci pokazuju da SpA nije rijedak u dječjoj dobi, a s obzirom na to da u odrasloj dobi često prelazi u teže oblike, pravodobno otkrivanje i liječenje važan su korak u smanjenju tereta koji bolesti iz ove skupine mogu biti za pojedinca i društvo u cjelini.

Klinička slika

U većine bolesnika na početku bolesti javlja se unilateralni ili asimetrični oligoartritis. Distalni zglobovi donjih ekstremiteta (koljeno, gležanj, zglobovi zastopnja) zahvaćeni su češće nego proksimalni zglobovi. Rijetko može doći i do zahvaćenosti gornjih ekstremiteta, najčešće ramena, dok su mali zglobovi šake najrjeđe zahvaćeni.⁶ Poliartritis nije čest na početku bolesti, a kada se javlja, pretežno je asimetrične distribucije. Entezitis je upala enteza, odnosno mjesta na kojima se ligament, tetiva, mišićna ovojnica ili kapsula zgloba spajaju s kosti i vrlo je karakterističan za ovu bolest.²⁸ Postoje dvije vrste enteza: fibrozne i fibrokartilaginozne. Na prvima se fibrozno tkivo tetive ili ligamenta proteže sve do kostiju, a na drugima postoje mali fibrokartilaginozni čepići na samome mjestu spajanja. Fibrokartilaginozne enteze raširenije su i osobito važne za razvoj entezitisa. Zajedno s priležecom trabekularnom kosti koja podupire kortikalnu ljusku, sinovijalnim burzama i masnim tkivom tvore tzv. entezalni organ koji služi za prijenos pritiska na veći dio kosti. Najčešća mjesta na kojima se javlja entezitis jesu donja polovina patele, mjesto na kojem se plantarna mišićna ovojnica spaja s petnom kosti ili glavom kosti donožja te mjesto na kojem se Ahilova tetiva spaja s petnom kosti.²⁹ Entezitis je često povezan s upalom tetivnih ovojnica (tenosinovitisom) i sinovijalnih burza (burzitisom), osobito na stopalu, gdje dolazi i do artritisa. Entezitis stopala, uključujući upalu enteza zastopnja i petne kosti (Ahilova tetiva, plantarna mišićna ovojnica), najčešći je simptom ErA i stanje koje najviše utječe

na onesposobljenost u djece koja boluju od ove bolesti. Upala enteza, tetivnih ovojnica, sinovije te sinovijalnih burza u srednjem dijelu stopala od skočnog do metatarzofalangealnih zglobova naziva se ankilozantni tarzitis (AT) i može biti jedan od prvih simptoma jSpA.^{30,31} Zahvaćenost stopala klinički se manifestira bolnošću koja se javlja prilikom stajanja i hodanja, otokom stopala te bolnošću prilikom pritiska na mjesta na kojima se tetive i ligamenti spajaju s kosti. U kasnijem tijeku bolesti entezitis varira od rijetkih epizoda aktivne upale jedne ili više enteza do čestih vraćanja upale na mnogim mjestima, osobito na stopalu. Perzistentni entezitis povezan je s edemom i pretjeranim rastom kosti, proliferacijom hrskavice, prerastanjem zone rasta hrskavice (engl. *bone bridging*) i ankilozom.³² Valja napomenuti da težina, trajanje i posljedice artritisa i entezitisa u tijeku bolesti nisu međusobno proporcionalni. U 5 – 10 godina od nastupa bolest može zahvatiti zglobove kralježnice i/ili SI zglobove te dolazi do razvoja jAS-a.⁹ Osim toga postoji manje učestali oblik bolesti u kojem je kralježnica zahvaćena i ranije, a naziva se izvorni jAS (engl. *genuine jAS*).³³ Simptomi zahvaćenosti kralježnice iskazuju se kao bolnost ili ukočenost u lumbalnom području ili u stražnjici i često se pogoršavaju s nedostatkom fizičke aktivnosti, npr. prilikom dužeg sjedenja. Najčešća izvanzglobna manifestacija ErA jest akutni prednji uveitis, dok se zahvaćenost srca, krvnih žila, pluća, središnjega živčanog sustava i bubrega u djece javlja tek sporadično. Naposljetku, važno je da otprilike dvije trećine bolesnika koji boluju od SpA imaju mikroskopske znakove upale crijeva bez kliničkih simptoma u vezi s probavnim sustavom.³⁴ Ileokolonoskopija provedena u grupi od 32 odrasla bolesnika sa SpA-om, kojima je bolest nastupila u dječjoj dobi, pokazala je da 81% bolesnika ima histološke znakove upale crijeva.^{35,36} Upalne promjene crijeva viđene su i u 9 od 12 bolesnika mlađih od 16 godina s postavljenom dijagnozom SpA. U bolesnika kojima je učinjena i druga ileokolonoskopija remisija upale u zglobovima uvijek je bila povezana s nestankom znakova upale u crijevima, dok je perzistencija upale u zglobovima uglavnom bila praćena i perzistencijom upale u crijevima.³⁷

Dijagnostička obrada

Ne postoji patognomonična laboratorijska pretraga krvi na temelju koje bi se mogla postaviti dijagnoza SpA. Sedimentacija eritrocita može biti ubrzana, ali taj test nije specifičan. Negativni ANA i RF uz prisutnost HLA-B27, B7 i/ili DR4-genotipa u djeteta s asimetričnim artritismom i entezitisom mogu pomoći pri postavljanju dijagnoze. U istraživanju provedenom u Hrvatskoj u kojem je sudjelovalo 74-ero djece s različitim oblicima jSpA, a od kojih je 45 zadovoljilo ILAR-ove kriterije za ErA, HLA-B27-antigen imalo je 31 djetete s

jSpA-om (41,8%), HLA-B7 26-ero djece (35,1%), dok je oba antigena imalo 6-ero djece s jSpA-om (8,1%).³⁸ Slična veza opisuje se i s HLA-DR4-genotipom.³⁹ Konvencionalnim radiografskim pretragama može se otkriti osteopenija u području stopala i kuka na početku bolesti, dok se u kasnijem tijeku bolesti mogu otkriti sužavanje zglobnog prostora i ankiloza. Za razliku od odraslih u djece je teško pouzdano utvrditi gubitak hrskavice i erozije jednostavnim pregledavanjem radiograma jer se anatomija zglobova koji rastu tijekom vremena mijenja.⁴⁰ Usprkos tomu što su konvencionalne radiografske pretrage indicirane u početnoj procjeni zahvaćenosti SI zglobova one često nisu dovoljno specifične za prikazivanje ranih promjena koje nastaju u sakroileitisu, tako da je za pojašnjavanje patologije i rano postavljanje dijagnoze jSpA potrebno primijeniti druge slikovne metode.⁴¹ S obzirom na to da je entezitis u većini slučajeva teško prepoznati kliničkim pregledom, muskuloskeletni ultrazvuk s osnaženim dopplerom (engl. *power doppler ultrasound* – PDUS) važan je dodatni alat za potvrdu dijagnoze u bolesnika kojima je postavljena sumnja na jSpA.⁴² Mnoga istraživanja u kojima se rabio PDUS pokazala su da je klinički neprepoznati entezitis često prisutan na donjim udovima.⁴³ S druge strane, nedavno provedeno istraživanje u kojem je upotrijebljen PDUS pokazalo je da djeca s entezitisom prilikom kliničkog pregleda često navode bol i kad nema objektivnih znakova upale.⁴⁴ Nadalje, PDUS se pokazao dobar i za praćenje odgovora na terapiju u ovih bolesnika.⁴⁵ Osim PDUS-a za otkrivanje entezitisa može se iskoristiti i magnetska rezonancija (MR). Ipak, MR se češće rabi za otkrivanje promjena na SI zglobovima u djece s bolima u kralježnici upalne prirode u kojih je rendgenski nalaz SI zglobova uredan.^{46,47} MR može otkriti upalu SI zglobova i kod djece koja nemaju kliničke simptome.⁴⁸ Prema preporukama Europskog društva za muskuloskeletnu radiologiju (engl. *European Society of Skeletal Radiology* – ESSR), za otkrivanje ranih, suptilnih upalnih promjena u jSpA-u, pri protokolu MR-snimanja potrebno je rabiti i kontrastno sredstvo.⁴⁹ Naposljetku, nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da se koncentracija fekalnog kalprotektina, pretraga koja inače služi za otkrivanje IBD-a ili drugih bolesti crijeva, može služiti za procjenu supkliničke upale crijeva (engl. *low-grade IBD*) u djece s postavljenom dijagnozom ErA.⁵⁰

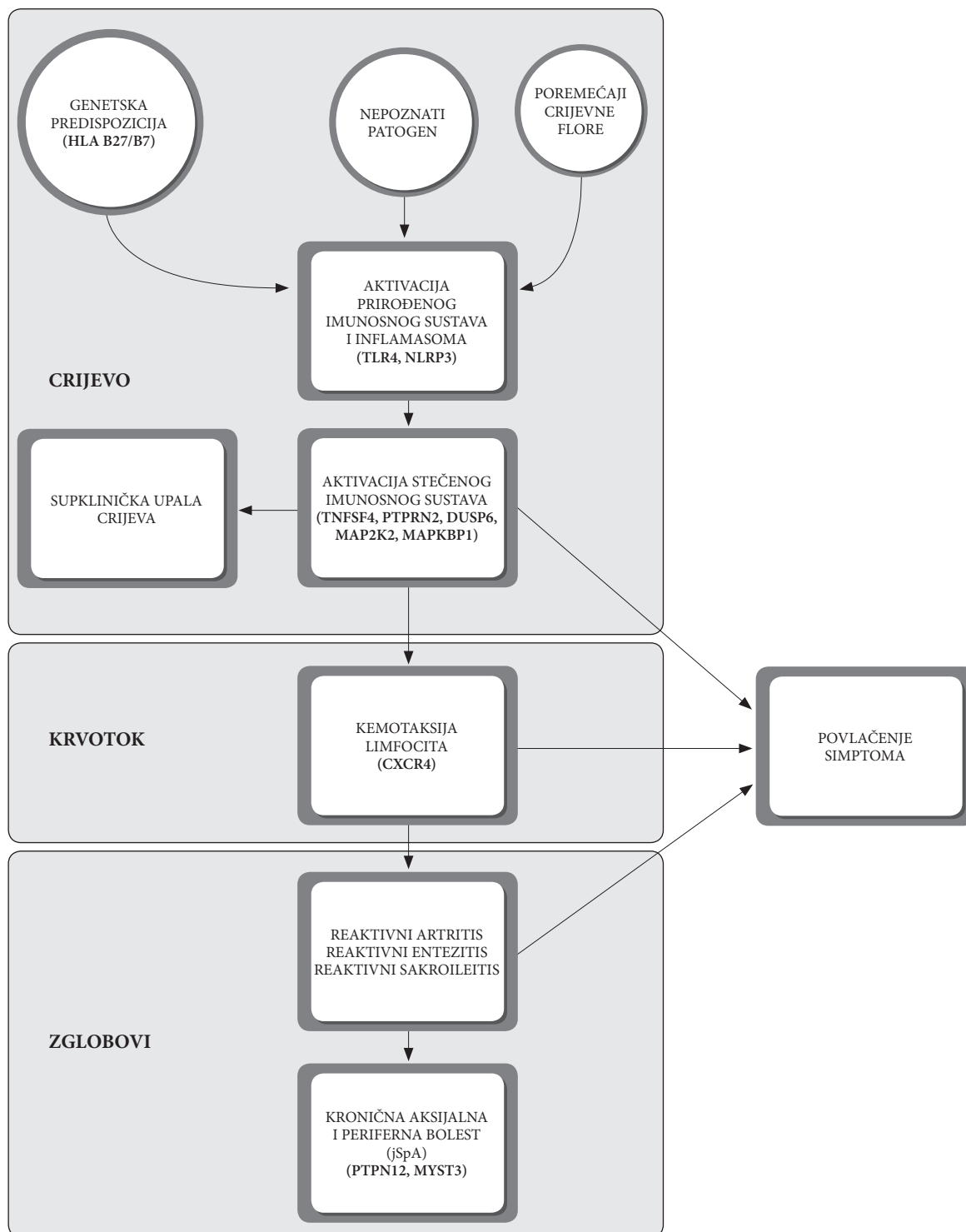
Diferencijalna dijagnoza

S obzirom na to da se SpA u djece najčešće iskazuje zahvaćenošću perifernih zglobova, diferencijalnodijagnostički trebaju se razmotriti ostali oblici JIA te druge imunosno uvjetovane bolesti poput kroničnoga rekurentnog multifokalnog osteomijelitisa (CRMO).⁵¹ Uvijek je potrebno razmišljati i o mehaničkim, razvojnim i ortopedskim poremećajima kao što su epifizio-

liza glave femura i/ili Legg-Calvé-Perthesova bolest. Ako je prisutna bolnost kralježnice, diferencijalnodijagnostički treba isključiti spondilozu i spondilolistezu, skoliozu, Scheuermannovu (juvenilnu) kifožu, različite poremećaje intervertebralnih diskova poput degeneracije, hernijacije i kalcifikacije te naposljetku i upalna stanja poput discitisa, vertebralnog osteomijelitisa, epiduralnog apscesa i septičkog sakroileitisa. S druge strane, bol u leđima može biti jedan od prvih simptoma tumora, najčešće osteoid osteoma i Ewingova sarkoma te nekih drugih stanja koja nemaju izravne veze s kralježnicom, poput kolelitijaze, nefrolitijaze, pankreatitisa te anemije srpastih stanica. Ipak, kao i u odraslih, i u djece je najčešći uzrok tegoba u leđima bol povezana s mišićima te kronični bolni sindrom.⁵²

Liječenje

Temelj liječenja bolesnika s jSpA-om, uz fizikalnu terapiju, čine nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (kr. NSAID).⁶ Oni omogućuju olakšanje simptoma kod većine bolesnika, a ispitivanja u kojima su sudjelovali odrasli bolesnici s AS-om pokazala su da iznimno mogu dovesti i do remisije bolesti. Nadalje, intraartikularne injekcije steroida mogu pomoći u kontroli lokalnoga perzistentnog artritisa, a sistemski glukokortikoidi (peroralni, parenteralni) mogu se primijeniti za kratkotrajnu kontrolu teških oblika bolesti. Međutim, zbog utjecaja na zdravlje kostiju i rast, važno je da upotreba sistemskih glukokortikoida u dječjoj dobi bude vremenski ograničena. Sintetski antireumatski lijekovi koji utječu na tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARD) imaju svoje mjesto u liječenju bolesnika u kojih su zahvaćeni uglavnom periferni zglobovi. U raznim ispitivanjima pokazalo se da upotreba sulfasalazina u većine bolesnika s jSpA-om dovodi do poboljšanja kliničke slike, dok je metotreksat manje učinkovit i rabi se uglavnom na temelju iskustava stečenih u liječenju drugih oblika JIA. U bolesnika s aksijalnim oblikom bolesti preporučuje se pak primjena bioloških DMARD-a.⁵³ Provedeno je mnogo ispitivanja u kojima su bolesnici s jSpA-om liječeni infliksimabom, etanerceptom i/ili adalimumabom, a sva su pokazala da je u većine došlo do poboljšanja kliničke slike, bez neželjenih reakcija. Ipak, važno je da biološki lijekovi ne zaustavljaju progresiju koštanih promjena. Naša iskustva također pokazuju da su biološki lijekovi doveli do kliničke remisije bez lijekova u dva od tri bolesnika s postavljenom dijagnozom ErA.⁵⁴ Nadalje, u nedavno provedenoj studiji pokazali smo da davanje VSL-3-probiotika, koji se inače rabi u bolesnika s IBD-om, snižava razinu fekalnog kalprotektina u djece s ErA-om, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se procijenila moguća korist od navedene terapije.⁵⁵ Naposljetku, Američko reumatološko



SLIKA 1. Shematski prikaz patogeneze jSpA i gena s mogućom ulogom u razvoju bolesti (prema referenciji br. 59)

FIGURE 1 Schematic presentation of jSpA pathogenesis and genes with a possible role in disease development (according to Reference 59)

društvo (engl. American College of Rheumatology – ACR) izdalo je smjernice za liječenje JIA koje se mogu primijeniti i na liječenje ErA.⁵⁶

Patogeneza

JSpA je skupina multifaktorskih bolesti u kojima dolazi do poremećenog međudjelovanja imunskog su-

stava i čimbenika okoliša u ljudi s predisponirajućim genotipom, što dovodi do upale i strukturnih oštećenja ciljnih tkiva.⁵⁷ Do poremećaja najvjerojatnije dolazi na više razina (slika 1.).^{58,59} Prvu razinu čini poremećaj u prepoznavanju patogena i aktivaciji imunskog odgovora, drugu poremećaj u migraciji upalnih stanica, a treću poremećaj u negativnoj regulaciji imunskog

sustava. Prvi korak u započinjanju upale vjerojatno je susret stanica prirodnog imunskog sustava s nekim patogenom, do čega, prema svemu sudeći, dolazi u crijevu. Zbog poremećaja u receptorima za prepoznavanje patogena (kr. PRR) navedeni patogen dovodi do aktivacije stanica prirodnog imunskog sustava i lučenja citokina, čemu zasigurno pridonose predisponirajući HLA-genotip i poremećaj crijevnice flore. S obzirom na blisku povezanost prirodnog i stečenog imunskog sustava, jasno je da aktivacija prirodnog utječe i na aktivaciju stečenog imunskog sustava posredstvom stanica i citokina. Kada bi poremećaj bio prisutan samo na ovoj razini, upalni odgovor vjerojatno bi bio ograničen samo na probavni sustav, no s obzirom na to da je prisutan i poremećaj u migraciji upalnih stanica, aktivirane stanice dolaze u različite dijelove tijela te uzrokuju oštećenja na za to predisponirajućim mjestima kao što su sinovija i enteze. Budući da je imunski sustav vrlo dobro reguliran te da postoje brojni mehanizmi kojima se nakon odstranjenja antigena vraća u stanje mirovanja, u bolesnika sa SpA-om zasigurno postoji poremećaj i na ovoj razini. Naposljetku, tijek bolesti ovisi o opsegu opisanih poremećaja pa sama bolest može biti kratkotrajna, kao što je slučaj u bolesnika s ReA-om, ili može trajati godinama i uzrokovati znatna strukturna oštećenja, kao što je slučaj u bolesnika s AS-om. Nažalost, do danas nisu razvijeni pouzdani pokazatelji na temelju kojih bi se mogao odrediti tijek bolesti. Postojeće mogućnosti liječenja svode se na blokiranje upalnog odgovora na više razina, a upravo zato što ne možemo procijeniti opseg poremećaja, ne možemo predvidjeti ni mogući odgovor bolesnika na liječenje.

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

LITERATURA

- Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Entesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6:477–85.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G i sur. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58–67.
- Andersson Gare B. Juvenile arthritis—who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:367–74.
- Saraux A, Guedes C, Allain J i sur. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondylarthropathy in Brittany, France. *Société de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol.* 1999;26:2622–7.
- Fernandez-Sueiro JL, Alonso C, Blanco FJ, Rodriguez-Gomez M, Galdo F, Gonzalez-Gay MA. Prevalence of HLA-B27 and subtypes of HLA-B27 associated with ankylosing spondylitis in Galicia, Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:465–8.
- Tse SM, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:269–79.
- Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:531–60, vi.
- Gmuca S, Weiss PF. Juvenile spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:364–72.
- Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1989;16:192–7.
- Burgos-Vargas R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10:14.
- Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1041–7.
- Hafner R. [Juvenile spondylarthritis. Retrospective study of 71 patients]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1987;135:41–6 (članak na njemačkom jeziku).
- Hussein A, Abdul-Khaliq H, von der Hardt H. Atypical spondyloarthritis in children: proposed diagnostic criteria. *Eur J Pediatr.* 1989;148:513–7.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J i sur. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998;25:1991–4.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P i sur. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390–2.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85–9 (članak na francuskom jeziku).
- Amor B, Dougados M, Listrat V i sur. [Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients]. *Ann Med Interne (Paris).* 1991;142:85–9 (članak na francuskom jeziku).
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R i sur. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34: 1218–27.
- Bennett PH, Wood PHN. Population studies of the Rheumatic Diseases. New York: Excerpta Medica Foundation; 1968:456.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R i sur. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25–31.
- 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;27:870–6.
- Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol.* 2002;29:1520–30.
- Prutki M, Tambic Bukovac L, Jelusic M, Potocki K, Kralik M, Malcic I. Retrospective study of juvenile spondylarthropathies in Croatia over the last 11 years. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:693–9.
- Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol.* 1996; 23:1968–74.
- Malleon PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric

- Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol.* 1996;23:1981–7.
26. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol.* 1996;23:1975–80.
 27. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P i sur. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1974–84.
 28. Harjacek M, Lamot L, Bukovac L, Vidovic M, Joss R. Juvenile Spondyloarthritis. U: Harjacek M, ur. *Challenges in Rheumatology: InTech*; 2011. str. 89–128.
 29. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM i sur. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1307–12.
 30. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. A short-term follow-up of enthesitis and arthritis in the active phase of juvenile onset spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:727–31.
 31. Alvarez-Madrid C, Merino R, De Inocencio J, Garcia-Consuera J. Tarsitis as an initial manifestation of juvenile spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:691–4.
 32. Cimaz R. *Pediatrics in systemic autoimmune diseases.* Boston, MA: Elsevier; 2007.
 33. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Cassis N i sur. Genuine ankylosing spondylitis in children: a case-control study of patients with early definite disease according to adult onset criteria. *J Rheumatol.* 1996;23:2140–7.
 34. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol.* 2008;1:364–71.
 35. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M, Proot F. Late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis: relation to gut inflammation. *J Rheumatol.* 1987;14:459–65.
 36. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C i sur. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy—a prospective study. *J Rheumatol.* 1993;20:1567–72.
 37. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M. Repeat ileocolonoscopy in reactive arthritis. *J Rheumatol.* 1987;14:456–8.
 38. 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;26:498–504.
 39. Breban M, Costantino F, Andre C, Chiocchia G, Garchon HJ. Revisiting MHC genes in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:516.
 40. Poznanski AK. Radiological approaches to pediatric joint disease. *J Rheumatol. Suppl* 1992;33:78–93.
 41. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondyloarthropathies. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1007–19.
 42. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K i sur. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1433–40.
 43. Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist: IX. Ultrasound imaging in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:349–53.
 44. Weiss PF, Chauvin NA, Klink AJ i sur. Detection of enthesitis in children with enthesitis-related arthritis: dolorimetry compared to ultrasonography. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:218–27.
 45. Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E i sur. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF-alpha antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:578–82.
 46. Weber U, Maksymowych WP. Sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging for axial spondyloarthritis. *Am J Med Sci.* 2011;341:272–7.
 47. Eshed I, Bollow M, McGonagle DG i sur. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1553–9.
 48. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i97–103.
 49. Schueller-Weidekamm C, Mascarenhas VV, Sudol-Szopinska I i sur. Imaging and interpretation of axial spondylarthritis: the radiologist's perspective—consensus of the Arthritis Subcommittee of the ESSR. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2014;18:265–79.
 50. Stoll ML, Punaro M, Patel AS. Fecal calprotectin in children with the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2274–5.
 51. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. *Textbook of pediatric rheumatology.* 7. izd: Elsevier; 2016.
 52. Altaf F, Heran MK, Wilson LF. Back pain in children and adolescents. *Bone Joint J.* 2014;96–B:717–23.
 53. Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:17.
 54. Lamot L, Bukovac LT, Vidovic M, Frleta M, Harjacek M. The 'head-to-head' comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:131–9.
 55. Vidovic M, Perica M, Lamot L, Zaninovic M, Tambic Bukovac L, Harjacek M. PRoS-FINAL-2074: The role of the probiotic VSL-3 as adjuvant therapy in patients with undifferentiated spondyloarthritis (ERA). *Pediatric Rheumatology Online J.* 2013;11(Suppl 2):P86.
 56. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG i sur. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:465–82.
 57. Melis L, Elewaut D. Progress in spondylarthritis. Immunopathogenesis of spondyloarthritis: which cells drive disease? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:233.
 58. Lamot L, Borovecki F, Tambic Bukovac L i sur. Aberrant expression of shared master-key genes contributes to the immunopathogenesis in patients with juvenile spondyloarthritis. *PLoS One.* 2014;9:e115416.
 59. Lamot L. *Poremećaji genskoga izražaja u bolesnika s juvenilnim seronegativnim spondiloartropatijama.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2014.