

Oligoartikularni juvenilni idiopatski artritis: pravovremena dijagnoza i terapija u cilju prevencije hroničnih oštećenja zglobova

Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: early diagnosis and treatment in order to prevent chronic joint damage

Dragana Lazarević^{1,2}, Maja Zečević^{2,3}

¹Klinika za pedijatriju, Univerzitetski Klinički Centar Niš, Srbija

²Medicinski Fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

³Klinika za dečju hirurgiju, ortopediju i traumatologiju, Univerzitetski Klinički Centar Niš, Srbija

Sažetak Oligoartikularni podtip juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) klinički definiše prisustvo artritisa u manje od pet zglobova tokom prvih šest meseci trajanja bolesti. Ako pojava artritisa ostane lokalizovana na manje od pet zglobova tokom celog perioda trajanja bolesti, onda govorimo o trajnom (perzistentnom) oligoartritisu. Ukoliko se u toku 6 meseci od pojave prvih zglobnih tegoba artritis proširi na 5 i više zglobova onda govorimo o esktdiranoj, proširenoj formi oligoartritisa, koji tokom vremena ima isti tok bolesti kao RF negativni poliartritis. Poslednjih decenija nova saznanja o etiopatogenezi JIA i napredak genetskog inženjeringa su omogućili razvoj i primenu novih terapijskih algoritama kod obolelih od JIA što je svakako promenilo tok, prognozu i ishod bolesti kod ovih pacijenata. Savremeni koncept lečenja ima za cilj da obezbedi dobar kvalitet života ovim pacijentima, da se aktivnost bolesti dovede pod kontrolu, da umanjí subjektivne tegobe, omogući normalan rast i razvoj dece, očuva funkcionalnost zglobova i prevenira pojavu deformiteta, nastanak invalidnosti i radne nesposobnosti. Savremeni koncept lečenja JIA teži individualizaciji terapijskog pristupa svakom bolesniku. U poređenju sa ostalim podtipovima JIA, oligoartikularna forma ima najbolju prognozu, posebno ukoliko govorimo o perzistentnom podtipu oligoartritisa.

Cljučne reči: juvenilni idiopatski artritis, oligoartikularni artritis, terapija

Summary The oligoarticular subtype of juvenile idiopathic arthritis (JIA) clinically defines the presence of arthritis in fewer than five joints in the first six months of the disease. If arthritis affects less than five joints throughout the disease, then we are talking about persistent oligoarthritis. If arthritis affects 5 or more joints after 6 months from the disease onset, we are talking about an extended form of oligoarthritis. In recent decades, JIA etiopathogenesis novelties and genetic engineering improvement enabled new therapeutic strategies which have improved the disease course and clinical outcome. The modern concept of treatment ensured better quality of life, reduced disease activity and subjective complaints, enabled normal children growth, preserved joint functionality and prevented onset of disability and work incapacity. The modern concept of JIA treatment tends to individualize treatment approach. Compared to other subtypes of JIA, the oligoarticular form has the best prognosis, especially if we are talking about the persistent subtype of oligoarthritis.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, treatment

Uvod

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) predstavlja pojavu hroničnog upalnog procesa jednog ili više zglobova koji traje najmanje 6 nedelja i javlja se kod deteta pre njegovog navršeneog 16. rođendana (1, 2). Najčešće je reumatološko oboljenje dečjeg uzrasta, od koga oboli svako hiljadito dete (3), ali prava incidenca bolesti nije poznata. Pojava artritisa u dečjem uzrastu može predstavljati ozbiljan diferencijalno dijagnostički problem obzirom da mogu predstavljati deo kliničke slike različitih bolesti i patoloških stanja. Dijagnozu je moguće postaviti samo na osnovu dobro uzete anamneze i kliničkog pregleda uz poznavanje specifičnosti kliničke prezentacije zglobnih tegoba u različitim

oboljenjima. JIA ne predstavlja jednu bolest već heterogenu grupu inflamatornih oboljenja, koje imaju specifičnu polnu, uzrastnu i genetsku predispoziciju, različite kliničke karakteristike, tok i prognozu bolesti. Internacionalna liga za borbu protiv reumatizma (ILAR) jasno definiše 7 različitih podtipova bolesti u zavisnosti od broja zahvaćenih zglobova u prvih šest meseci bolesti i prisutnih ekstraartikularnih manifestacija: sistemski artritis, oligoartritis (perzistentni i prošireni), poliartritis sa negativnim reumatoidnim faktorom (RF), poliartritis sa pozitivnim RF faktorom, psorijazni artritis, artritis sa entezitisima i nediferentovani artritis. Poznavanje pojedinačnih fenotipskih

karakteristika, genetskih i seroloških specifičnosti svakog od JIA podtipa je omogućila razvoj specifičnih dijagnostičkih i terapijskih algoritama čime je izmenjen koncept lečenja, unapređen kvalitet života obolelih i prognoza ishoda bolesti.

Etiologija nastanka bolesti još uvek nije do kraja razjašnjena (3-5). Danas je poznato da delovanje specifičnih infektivnih patogena ili delovanje nekih od faktora spoljne sredine u genetski predisponiranih osoba mogu dovesti do disregulacije imunog odgovora koji pokreće nespecifičnu sistemsku zapaljensku reakciju i dovodi do ispoljavanja karakteristične kliničke slike pojedinih podtipova JIA. Jedino se sistemski JIA po etiopatogenetskom mehanizmu nastanka izdvaja od ostalih podtipova JIA i predstavlja multisistemsko oboljenje sa kliničkim i laboratorijskim znacima izražene i generalizovane inflamacije. Jasna genetska uslovljenost i povezanost sa pojavom JIA nije utvrđena, ali dokazi o bitnoj naslednoj komponenti postoje, obzirom da su brojne porodične studije pokazale povećanu prevalencu pojave JIA kod bliskih srodnika.

Oligoartikularni JIA i klinička prezentacija bolesti

Oligoartikularni podtip bolesti je najčešći oblik JIA i karakteriše ga upala manje od 5 zglobova u prvih šest meseci od početka bolesti i odsustvo sistemskih znakova (6). Javlja se kod 40-60% bolesnika, najčešće između 3-5. godine života, 2-3 puta češće kod devojčica. Ako upala ostane lokalizovana na manje od pet zglobova tokom celog trajanja bolesti, onda govorimo o trajnom (perzistentnom) oligoartritisu. Međutim, ukoliko se u toku 6 meseci od pojave prvih zglobnih tegoba artritis proširi na 5 i više zglobova onda govorimo o esktdiranoj, proširenoj formi oligoartritisa. koji kasnije ima isti tok bolesti kao RF negativni poliartritis.

Oligoartikularni tip JIA karakteriše asimetrična prezentacija i zahvat krupnih zglobova donjih ekstremiteta, najčešće zglob kolena i skočni zglob, a zatim po redosledu učestalosti slede laktovi i ručni zglobovi. Zglob kuka vrlo je retko zahvaćen kod oligoartikularnog JIA. Roditelji najčešće primete da dete štedi nogu i hramlje u jutarnjim časovima, nakon ustajanja iz kreveta. Bol je u početku bolesti retko izražen. Klinički se često evidentira otok koji se obično pripisuje povredi, koja može biti i okidač bolesti. Deca zahvaćeni ekstremitet drže u najmanje bolnom položaju, te ukoliko se bolest ne prepozna rano i ne započne sa lečenjem na vreme dolazi do pojave fleksione kontrakture zahvaćenog zgloba i hipotrofije butnih mišića. Vremenom nastaje vidljiva razika u dužini ekstremiteta (anatomski disegalitet) kao posledica inflamacije i hipervaskularizacije hrskavičave ploče rasta u blizini zapaljenog zgloba.

Ozbiljna vanzglobna manifestacija koja se često viđa u kod ovog podtipa JIA jeste hronični uveitis koji predstavlja nesupurativni upalni proces prednjeg segmenta oka koji je najčešće asimptomatski i ukoliko se na vreme ne postavi dijagnoza i ne započne adekvatno lečenje može dovesti do ozbiljnih strukturnih oštećenja vida i slepila (7). ANA pozitivnost predstavlja visoki rizik za razvoj uveitisa u

ovom podtipu JIA. Za njihovu detekciju je poželjnije koristiti znatno senzitivniju metodu indirektno imunofluorescence, gde se određivanje vrši uz pomoć Hep2 ćelijskih linija u odnosu na standardni ELISA test, koji je često nestandardizovano. Zbog toga postoje zvanične preporuke redovnih oftalmoloških pregleda (8-11) i novi kriterijumi za procenu stepena aktivnosti upalnog procesa oka tzv. SUN kriterijumi (Standardization of Uveitis Nomenclature) (10).

Od svih JIA podtipova oligoartikularna forma JIA ima najbolju prognozu, posebno ukoliko se radi o monoartikularnom zahvatu. Najnoviji terapijski algoritmi lečenja JIA pacijenata sa uveitisom su svakako promenili prognozu i kvalitet života ovih pacijenata (13).

Dijagnostička i laboratorijska obrada u oligoartikularnom podtipu JIA

U reumatologiji postoji veliki broj laboratorijski testova, koji imaju za cilj da utvrde da li negde u organizmu postoji inflamacija i da na taj način izdiferenciraju da li se radi o zapaljenskom ili nezapaljenskom oboljenju zglobova. Obzirom da je dijagnoza artritisa klinička i da ne postoje specifični laboratorijski testovi koji bi mogli sa sigurnošću da potvrde definitivnu dijagnozu JIA, tražene laboratorijske analize mogu biti od pomoći pedijatrijskom reumatologu da izdiferencira da se ne radi o nekom drugom patološkom procesu. Takođe omogućavaju procenu stepena prisutne inflamacije, praćenje terapijskih efekata lečenja i eventualne toksične efekte primenjene terapije. Kompletna krvna slika, biohemijski parametri i imunološke analize su sastavni deo laboratorijskog ispitivanja kod svakog deteta sa zglobnim tegobama.

Vizuelizacione metode u dijagnostici oligoartikularnog JIA

Vizuelno prikazivanje zglobova je jedna od veoma bitnih metoda u dijagnostici artritisa. Klasična radiografija je standardna metoda i dostupna je svima. U inicijalnoj fazi bolesti služi prvenstveno za diferencijalnu dijagnozu, obzirom da se ireverzibilne promene na koštanom sistemu nastale usled hronične inflamacije u zglobu evidentiraju dosta kasno. Nedostatak klasične radiografije jeste i izlaganje dece jonizujućem zračenju i nemogućnost kontinuiranog praćenja bolesti. Zbog toga veliku prednost ima primena muskuloskeletne ehosonografije (MSUS) koja predstavlja neinvazivnu i bezbednu dijagnostičku metodu kod dece i koristi se u svakodnevnoj kliničkoj praksi već dugi niz godina. Dosadašnja iskustva u inostranim centrima ukazuju na veliki značaj i suverenost ove metode. Pomoću pomenute dijagnostičke metode može se postaviti rana dijagnoza JIA, pratiti aktivnost bolesti, njena evolucija i efekti lečenja. Dokazana je prednost MSUS i njegova senzitivnost u odnosu na klinički pregled zglobova u detekciji subkliničkog sinovitisa (14, 15). Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) je senzitivna metoda i omogućava uvid u sve zglobne strukture. Visoka cena pregleda, nemogućnost istovremenog prikaza većeg broja zglobova i neophodnost da se dete sedira zbog dugog

trajanja pregleda jesu nedostaci izvođenja ove metode vizuelizacije.

Savremeni koncept lečenja i prognoza oligoartikularnog JIA

Poslednjih godina nova saznanja o etiopatogenezi JIA i napredak genetskog inženjeringa su omogućili razvoj i primenu najnovijih terapijskih sredstava kod obolelih od JIA. Savremeni koncept lečenja pacijenata sa JIA ima za cilj da obezbedi dobar kvalitet života ovim pacijentima, da se aktivnost bolesti dovede pod kontrolu, da umanju subjektivne tegobe, omogući normalan rast i razvoj dece, očuva funkcionalnost zglobova i prevenira pojavu deformiteta i nastanak invalidnosti. Obzirom da se radi o hroničnoj bolesti neophodna je kontinuirana edukacija pacijenata i roditelja, kao i stalna psihosocijalna podrška. Terapijski pristup u JIA mora biti strogo individualno prilagođen svakom bolesniku u zavisnosti od podtipa JIA i predstavlja kombinaciju primene antiinflamatornih i imunomodulatornih lekova uz neophodnost sprovođenja fizikalne terapije.

Lekovi koji se koriste u terapiji ovih pacijenata dele se na sledeće grupe: antiinflamatorne lekove: nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i kortikosteroidi, lekove koji modifikuju tok bolesti (LMB) i biološke lekove. Obzirom da postoje dokazi da u određenim podtipovima JIA, već na početku bolesti dolazi do pojave destrukcije zglobova, najnovije preporuke američkog koledža za reumatologiju (ACR) savetuju što agresivniji pristup i ranije uvođenje lekova koji modifikuju tok bolesti, pa čak i biološke terapije ukoliko nema adekvatnog terapijskog odgovora na LMB (16). NSAIL su efikasni samo kod malog broja JIA bolesnika (kod 25-30%), uglavnom sa oligoartikularnim tipom bolesti i karakteriše ih izuzetno dobra podnošljivost. Ukoliko nema adekvatnog terapijskog odgovora posle 4 do 6 nedelja kod oligoartikularnog oblika indikovana je intraartikularna instilacija depo preparata kortikosteroida (triamcinolonheksacetona) koja se pokazala vrlo efikasnom u terapiji ovog oblika JIA. Ukoliko i pored višestrukih IA aplikacija i dalje postoji perzistentna aktivnost bolesti indikovana je eskalacija terapije i uvođenje LMB leka, Metotreksata koji predstavlja zlatni standard lečenja JIA. Medjutim, ukoliko i nakon tri meseca redovne primene Metotreksata aktivnost bolesti perzistira, po algoritmu lečenja uvodi se biološka terapija antiTNF lekovima. Pacijente koji razviju prošireni oligoartritis treba lečiti po algoritmu za poliartritis (17).

Perzistentni oligoartikularni JIA ima najbolju prognozu sa retkim trajnim oštećenjima zglobova. Prošireni oligoartikularni JIA ima lošiju prognozu, ali uvođenje biološke terapije i dosadašnja decenijska pozitivna iskustva su u mnogome promenila tok i ishod bolesti ovih pacijenata. Naše decenijsko iskustvo upotrebe biološke terapije je ukazalo na visok stepen terapijske efikasnosti i bezbednosti kod najmlađih bolesnika, što je u skladu sa rezultatima drugih evropskih zemalja (18-22).

Zaključak

JIA je hronična bolest koja ne prestaje sa prelaskom u odraslo doba. Primarni ciljevi terapije su kontrola aktivnosti bolesti u cilju očuvanja funkcije zglobova, normalnog rasta i razvoja, sprečavanje nastanka trajnih oštećenja zglobova i nastanka radne nesposobnosti. Zbog toga je veoma bitno na vreme postaviti dijagnozu i što agresivnije započeti sa adekvatnom terapijom.

Literatura

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390-2.
2. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995;22(8):1566-9.
3. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct;23(5):655-64.
4. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Aug 23;19(1):135.
5. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2138-49.
6. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):657-674.
7. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004;111(12):2299-306.
8. Bou R, Iglesias E, Anton J. Treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(8):437. doi:10.1007/s11926-014-0437-4.
9. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):647-57.
10. Bou R, Adan A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015;35(5):777-85.
11. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):1015-9.
12. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-16.
13. Heiligenhaus A, Minden K, Foll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arztebl Int* 2015;112(6):92-100.
14. Collado P, Gamir ML, Lopez-Robledillo JC, Merino R, Modesto C, Monteagudo I. Detection of synovitis by ultrasonography in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis on and off medication. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(4):597-603.
15. Colebatch-Bourne AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S, et al. EULAR-PRÉS points to

- consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74(11):1946-57.
16. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 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(4):465-82.
 17. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):717-734.
 18. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):519-25.
 19. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):635-41.
 20. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2580-9.
 21. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74(10):1854-60.
 22. Horneff G, Minden K, Foeldvari I, Onken N, Windschall D, Hospach A, et al. Current news from the BIKER register. *Z Rheumatol* 2014;73(10):897-906.

Correspondence to:

Dragana Lazarevic
Klinika za pedijatriju, Univerzitetski Klinički Centar Niš, Srbija
Mail: lazarevic.gaga@gmail.com

Primljen/Received : 27.1.2024.

Prihvaćen/Accepted: 13.2.2024.
