

# Reumatoidni artritis u bolesnika starije životne dobi

---

**Puščenik, Anja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:514141>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Puščenik**

**Reumatoidni artritis u bolesnika starije životne  
dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ACPA – (anti-citrullinated protein antibody) protutijelo na ciklički citrulinirani peptid

CD – (cluster of differentiation) klaster diferencijacije

CRP – (C-reactive protein) C-reaktivni protein

CT – (computed tomography) kompjuterizirana tomografija

DMARD – (disease modifying anti-rheumatic drugs) lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

EORA - (elderly onset rheumatoid arthritis) reumatoidni artritis starije životne dobi

HLA – (human leukocyte antigen) humani leukocitni antigen

HRCT – (high-resolution computed tomography) kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

IL – (interleukin) interleukin

ILD – (interstitial lung disease) intersticijska bolest pluća

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MRI – (magnetic resonance imaging) magnetska rezonancija

NSAID – (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) nesteroidni protuupalni lijekovi

PADI4 – (peptidyl arginine deiminase 4) peptidilarginin deiminaza 4

PmRh – (polymyalgia rheumatica) polimijalgija reumatika

PTP – (protein tyrosine phosphatases) protein tirozin fosfataze

RA – (rheumatoid arthritis) reumatoidni artritis

RF – (rheumatoid factor) reumatoidni čimbenik

RS3PE sindrom – remitirajući seronegativni simetrični sinovitis s tjestastim edemom

SE – (shared epitopes) zajednički epitopi

TNF – (tumor necrosis factor) čimbenik nekroze tumora

UIP – (usual interstitial pneumonia) uobičajena intersticijska pneumonija

UZV – (ultrasound) ultrazvuk

YORA – (young onset rheumatoid arthritis) reumatoidni artritis mlađe životne dobi

# SADRŽAJ

Sažetak.....	
Summary.....	
1. Uvod.....	1
2. Patologija.....	2
3. Etiologija.....	3
4. Epidemiologija.....	6
5. Klinička slika.....	8
5.1. Zglobne manifestacije i očitovanja.....	8
5.2. Izvanzglobne manifestacije i očitovanja.....	11
6. Kliničke i dijagnostičke specifičnosti reumatoidnog artritisa starije životne dobi u odnosu na reumatoidni artritis mlađe životne dobi.....	15
6.1. Dijagnostika.....	15
6.2. Tri podtipa reumatoidnog artritisa starije životne dobi i razlike.....	17
6.3. Ostale razlike između reumatoidnog artritisa starije životne dobi i reumatoidnog artritisa mlađe životne dobi.....	18
7. Specifičnosti u starijoj populaciji.....	20
7.1. Kardiovaskularna bolest.....	20
7.2. Intersticijska bolest pluća.....	22
7.3. Slabost (engl. <i>frailty</i> ).....	23
8. Diferencijalna dijagnoza.....	25
9. Liječenje.....	26
10. Zaključak.....	31
Zahvale.....	32
Literatura.....	33
Životopis.....	36

## SAŽETAK

Naslov : Reumatoidni artritis u bolesnika starije životne dobi

Ime i prezime : Anja Puščenik

Reumatoidni artritis (RA) kronična je autoimuna upalna bolest koja većinom zahvaća zglobove, no vidljive su i brojne izvanzglobne manifestacije bolesti. Za bolest je karakterističan perzistentni sinovitis, pojava autoantitijela te znatno oštećenje zglobova, zatim njihove otekline, bolnost i gubitak funkcije. Reumatoidni artritis starije životne dobi (engl. *elderly onset RA*, EORA) po svojim značajkama razlikuje se od reumatoidnog artritisa koji se pojavljuje u mlađoj životnoj dobi (engl. *young onset RA*, YORA). Reumatoidni artritis češće pogađa žensku populaciju, no u EORA-i spolna distribucija manje je izražena nego u YORA-i. Bolest započinje nakon šezdesete godine života te je početak EORA-e akutniji i učestalije udružen s općim simptomima kao što su vrućica, umor i gubitak kilograma. Također, u starijih bolesnika primijećene su i više vrijednosti upalnih parametara, a serološki testovi pokazuju manju pozitivnost na reumatoidni čimbenik (RF) i protutijela na ciklički citrulinirani peptid (ACPA). Dijagnoza bolesti često je kompleksna i nejasna te se može lako zamijeniti s drugim bolestima. U starijih bolesnika prisutni su brojni komorbiditeti od kojih se najčešće pojavljuju kardiovaskularne bolesti, intersticijska plućna bolest (engl. *interstitial lung disease*, ILD) i slabost (engl. *frailty*). Navedeni komorbiditeti doprinose dodatnom narušavanju stanja oboljelih osoba te otežavaju njihovo liječenje. Liječenje reumatoidnog artritisa podrazumijeva primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), glukokortikoida, lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) te biološku terapiju.

Ključne riječi : reumatoidni artritis, reumatoidni artritis starije životne dobi

## **SUMMARY**

Title : Elderly onset rheumatoid arthritis

Author : Anja Puščenik

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease that in most cases affects the joints, but numerous extra-articular manifestations of the disease are also visible. The disease is characterized by persistent synovitis, the appearance of autoantibodies, significant damage to the joints, followed by their swelling, pain, and loss of function. Rheumatoid arthritis that occurs in old age (elderly onset rheumatoid arthritis, EORA) differs in its characteristics from rheumatoid arthritis that occurs at a younger age (young onset rheumatoid arthritis, YORA). Rheumatoid arthritis affects the female population more often, but in EORA the gender distribution is less noticeable than in YORA. The disease starts after the age of sixty and the onset of EORA is more acute and more frequently associated with general symptoms such as fever, fatigue, and weight loss. In addition, higher values of inflammatory parameters have been observed in elderly patients, and serological tests have showed less positivity for a rheumatoid factor (RF) and antibodies for an anti-citrullinated peptide antibody (ACPA). The diagnosis of the disease is often complex and unclear and can be easily confused with other diseases. Numerous comorbidities are present in elderly patients, the most common of which are cardiovascular disease, interstitial lung disease (ILD) and frailty. These comorbidities contribute to additional damage of the health of the sick person and complicate treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis. Treatment of rheumatoid arthritis involves the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological therapy.

Keywords : rheumatoid arthritis, elderly onset rheumatoid arthritis



## 1. UVOD

Reumatoidni je artritis kronična autoimuna upalna bolest koja poglavito zahvaća zglobove, no nisu pošteđeni ni drugi organski sustavi kao što su oči, koža, pluća, srce i krvne žile (1). Bolest obilježava pojava perzistentnog sinovitisa, sistemske upale te pojava autoantitijela (2). Prevalencija navedene bolesti je 0.5 - 1 %, bolešću je više pogođena ženska populacija, a najčešće se pojavljuje u srednjoj životnoj dobi s vrhuncem incidencije oko 50. godine života (3). Tema je ovog rada reumatoidni artritis starije životne dobi (engl. *elderly onset* RA, EORA), odnosno reumatoidni artritis koji se pojavljuje nakon 60. godine života (4). EORA, reumatoidni artritis starije životne dobi moramo razlikovati od klasičnog tipa reumatoidnog artritisa koji se pojavljuje u mlađoj životnoj dobi (engl. *young onset* RA, YORA) (4). U bolesnika s EORA-om viši su parametri upalne aktivnosti bolesti, početak bolesti je akutniji s pojavom sistemskih simptoma, a serološki pokazatelji, odnosno antitijela (reumatoidni čimbenik-RF i protutijela na ciklički citrulinirani peptid- ACPA) jednaka su ili nešto niža u odnosu na reumatoidni artritis koji počinje u mlađoj životnoj dobi (YORA) (4). U kliničkoj slici u EORA-i zapažamo češće opće simptome kao što su vrućica, malaksalost i gubitak kilograma, a EORA u odnosu na YORA-u češće zahvaća i velike zglobove odmah na početku bolesti (5).

## 2. PATOLOGIJA

Reumatoidni je artritis bolest upalne i autoimune etiologije i dijeli se na dva tipa s obzirom na prisutnost ili odsutnost antitijela: seropozitivni reumatoidni artritis i seronegativni pri čemu većinom nalazimo seropozitivni tip bolesti (6). Antitijela koja najčešće pronalazimo jesu reumatoidni čimbenik (RF) i protutijela na ciklički citrulinirani peptid (ACPA) pri čemu je reumatoidni čimbenik klasično antitijelo u reumatoidnom artritisu (2). Istraživanja pokazuju da je čak 50 - 80 posto pacijenata pozitivno na reumatoidni faktor (RF), protutijela na ciklički citrulinirani peptid (ACPA) ili na oba faktora (2). Također se smatra da je ACPA protutijelo specifičnije za dijagnostiku navedene bolesti i da pacijenti pozitivni na ACPA imaju lošiju prognozu koja vodi do progresivnog uništenja zgloba (2).

Razlike su vidljive i u histološkoj slici pri čemu seropozitivni bolesnici imaju više limfocita u sinovijalnom tkivu dok u seronegativnom tipu nalazimo više fibroze u odnosu na seropozitivni tip bolesti (2). Bitno je istaknuti i kako su bolesnici s reumatoidnim artritisom starije životne dobi (EORA) rjeđe pozitivni na reumatoidni čimbenik (RF) i na protutijela na ciklički citrulinirani peptid (ACPA) u odnosu na bolesnike s klasičnim reumatoidnim artritisom (YORA) (5).

Reumatoidni artritis koji se pojavljuje u mlađoj životnoj dobi (YORA) prvo simetrično zahvaća male zglobove šake i stopala, a zatim velike zglobove (kuk, rame, koljeno) pri čemu se razlikuje od EORA-e u kojoj su prvo češće zahvaćeni veliki zglobovi (7). Ključan dio patološkog procesa u reumatoidnom artritisu je sinovijalna membrana koja je inače građena od stanica nastalih iz embrionalnog veziva te je okružena fibroznim vezivnim obrubom. Bitno je spomenuti kako u reumatoidnom artritisu dolazi do perzistentnog sinovitisa, odnosno dolazi do upale sinovijalne membrane iz razloga što se patološkom interakcijom stanica sinovijalna membrana tada pretvara u kronično

destruktivno upalno tkivo (7). U patologiji reumatoidnog artritisa bitan je i panus koji će okružiti zglobnu hrskavicu i poticati daljnje razaranje zglobne hrskavice i subhondralne kosti. Postoje određene histološke karakteristike koje mogu biti od značaja pri dijagnosticiranju reumatoidnog artritisa, a to su: neovaskularizacija, hiperplazija sinovijalne membrane uz infiltraciju upalnih stanica te prisutnost depozita fibrina (7). Kao što je već spomenuto kod reumatoidnog artritisa bitna je upala, odnosno upalna kaskada koja će nizom koraka dovesti do upale sinovijalne membrane i destrukcije zgloba. Ključan korak u upalnoj kaskadi je pretjerana produkcija i pretjerana ekspresija TNF-alfa (tumor necrosis factor) koja nastaje zbog interakcije upalnih stanica T i B limfocita, fibroblasta i makrofaga. Navedeni proces će dovesti do pretjerane ekspresije mnogih citokina od kojih je bitno spomenuti neke kao što su IL-1, IL-6, IL-10 i IL-17 (2). Blokiranje i targetiranje citokina monoklonalnim protutijelima u upalnoj kaskadi reumatoidnog artritisa, jedan je od načina liječenja bolesti. Terapeutska blokada TNF-alfa i korištenje biološke terapije vodit će do smanjenja razine IL-6 i drugih proteina akutne faze u plazmi te će također doći do smanjenja migracije upalnih stanica i oporavka regulatornih T stanica (8). Bitno je spomenuti i kako se TNF blokada, osim u reumatoidnom artritisu, koristi i u mnogim drugim autoimunim upalnim bolestima, no ipak postoji određen postotak bolesnika koji ne reagiraju na navedenu terapiju (8). U slučaju kada bolesnici ne odgovaraju na TNF blokadu monoklonalnim protutijelima, koristimo blokadu IL-6 pomoću tocilizumaba (8).

### **3. ETIOLOGIJA**

Etiologija reumatoidnog artritisa unatoč brojnim znanstvenim istraživanjima nije poznata, no smatra se da bolest nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika (7).

Osoba može postati osjetljivija na razvitak bolesti ukoliko je došlo do promjene antigen specifičnog odgovora, promjene reaktivnosti imunološkog sustava ili ako je došlo do promjena u ciljnim stanicama koje reguliraju imunološki odgovor (7).

Dokazano je da braća oboljelih imaju nekoliko puta veću šansu oboljeti u odnosu na ostalu zdravu populaciju te su brojna istraživanja pokazala kako je prevalencija, odnosno učestalost pojave bolesti, 15 - 30 posto u monozigotnih blizanaca, a 5 posto u dizigotnih blizanaca (7). Ova činjenica pokazuje koliko važnu ulogu imaju genetski čimbenici u razvoju bolesti, no s obzirom na ne tako velik postotak pojavnosti bolesti u blizanaca, smatra se da odlučujuću ulogu imaju okolišni čimbenici kao naprimjer infekcija (9). Sekvencioniranjem genoma otkriven je velik broj genetskih rizičnih lokusa koji bi mogli biti povezani s razvojem reumatoidnog artritisa, ali i mnogih drugih autoimunih bolesti s obzirom da se većina tih lokusa ne dovodi u korelaciju samo s reumatoidnim artritismom (9). Ipak, treba naglasiti kako postoji povezanost između HLA-DRB1 lokusa i predispozicije za razvoj reumatoidnog artritisa. Navedena povezanost tumači se teorijom „zajedničkih epitopa“ (engl. *shared epitopes*, SE) koja govori kako je za razvoj autoimunosti u reumatoidnom artritisu ključan slijed od 5 aminokiselina (QKRAA, QRRAA ili RRRAA) od sedamdesetog do sedamdeset četvrtog mjesta u hipervarijabilnoj domeni lanca HLA-DRB1 pri čemu se zatim pojačava afinitet antigen prezentirajućih stanica za autoantigen te se potom poveća i autoreaktivni odgovor imunološkog sustava (7,9). Senzitivnost pojedinca za razvoj bolesti ili progresiju reumatoidnog artritisa najčešće se povezuje sa HLA-DR1 i HLA-DR4 alelima (7). Navedeni „zajednički epitopi“ su glavni faktor rizika za razvitak težeg oblika bolesti kao i za izvanzglobne manifestacije bolesti, ali i za povećanu proizvodnju ACPA (7). Donesen je zaključak kako HLA-DRB1 lokusi koji sadrže „zajedničke epitope“ dovode do ACPA seropozitivnog oblika bolesti, dok neki drugi aleli kao naprimjer HLA-DR3

nose rizik za pojavu seronegativnog oblika bolesti, odnosno oblika bolesti bez ACPA (9). Osim navedenih HLA alela na pojavu bolesti mogu utjecati i neki „ne-HLA“ geni pri čemu su važni polimorfizmi gena koji sudjeluju u staničnoj aktivaciji (7). Najčešće se spominje polimorfizam gena PTPN22 za intracelularnu tirozin kinazu, zatim geni koji upravljaju molekulama uključenima u T staničnu aktivaciju (CD28), geni koji potiču djelovanje između T i B limfocita (CD40) te citokini koji aktiviraju T limfocite i induciraju proupalne limfocite (7).

Osim već navedenih genetskih čimbenika, vrlo važno je spomenuti i okolišne čimbenike koji također doprinose razvoju bolesti.

Pušenje duhana smatra se najvažnijim i najsnažnijim okolišnim rizičnim čimbenikom za nastanak reumatoidnog artritisa, ljudi koji puše imaju 20 - 30 posto veći rizik za razvoj bolesti u odnosu na ljude koji ne puše (10). Poznato je da je pušenje povezano sa seropozitivnim oblikom reumatoidnog artritisa odnosno pozitivnim ACPA, a treba spomenuti kako pušenje može uzrokovati i prisutnost RF-a čak i bez postojanja reumatoidnog artritisa (10). Također je dokazano da pušenje potiče citruliniranje proteina sinovijalne membrane te se zatim potiče dodatno stvaranje ACPA u serumu (7). Istraživanja su pokazala kako rizik za pojavu bolesti raste s brojem godina izlaganja duhanu i broju kutija cigareta koje se puše u jednom danu (10).

Poznata je i korelacija između prisutnosti infektivnih uzročnika (npr. Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Escherichia coli, Proteus) i pojave reumatoidnog artritisa, no točan mehanizam nije poznat (7).

Poznata je i korelacija između periodontitisa i reumatoidnog artritisa i dokazano je kako bakterija uzročnik periodontitisa u sebi ima enzim PADI4 (peptidilarginin deiminazu 4)

koji potiče posttranslacijsku modifikaciju arginina u citrulin i na taj način potiče nastajanje ACPA (7).

Prehrambene navike, suplementi i neki lijekovi također mogu biti povezani sa razvojem reumatoidnog artritisa. Povećan unos šećera, prerađenih ugljikohidrata, soli, crvenog mesa, proteina i željeza pokazuje povećani rizik za razvoj reumatoidnog artritisa, dok zdrava, uravnotežena prehrana smanjuje taj rizik (10). Također, mnoge su studije pokazale kako povećan unos ribe i omega 3 masnih kiselina pokazuje protektivan učinak na razvoj reumatoidnog artritisa (10).

Ostali čimbenici rizika za pojavu bolesti jesu pretilost, korištenje peroralnih kontraceptiva i pretjerana konzumacija kofeina (7).

Dokazano je i da se reumatoidni artritis učestalije pojavljuje kod žena, a faktori koji se povezuju s većom prevalencijom reumatoidnog artritisa kod žena su: sindrom policističnih jajnika, rana menopauza i preeklampsija (10). Nekoliko studija pokazalo je da je učestalost pojavljivanja bolesti povećana prve dvije godine nakon poroda, no točan mehanizam još nije poznat iako se smatra da bi se moglo raditi o promjenama razina hormona kao što je prolaktin ili transmisiji stanica fetusa u majku (10).

#### **4. EPIDEMIOLOGIJA**

Reumatoidni artritis starije životne dobi (EORA) definira se kao reumatoidni artritis koji se pojavljuje iznad 60. godine života, a primijećeno je da su stope incidencije najviše u dobnim skupinama 65. - 74. godine života te se nakon 75. godine incidencija smanjuje (5). Reumatoidni artritis mlađe životne dobi (YORA) pojavljuje se ranije, najčešće u dobi 35. - 55. godine života (11).

Također, zamijećeno je kako je učestalost pojavljivanja bolesti češća u ženskoj populaciji u svakoj dobnoj skupini pri čemu je u reumatoidnom artritisu mlađe životne dobi (YORA) odnos zahvaćenosti ženskog spola prema muškom 4 : 1, dok je u EORA-i zahvaćenost ženskog spola prema muškome 2 : 1 (12). Iz navedenog možemo zaključiti kako je ženski spol češće zahvaćen bolešću, no starenjem se ta razlika između spolova očito smanjuje.

Studije pokazuju kako reumatoidni artritis zahvaća 0,5 - 1 posto odrasle populacije u razvijenim zemljama i kako je zahvaćeno 5 - 50 ljudi na 100 000 stanovnika te je bitno spomenuti kako rizik pojave bolesti raste s dobi (2).

S obzirom da prevalencija raste sa životnom dobi, prevalencija EORA-e je nešto viša od uobičajenih 0,5 - 1 posto i iznosi 2 posto te EORA zahvaća 10 - 33 posto svih slučajeva reumatoidnog artritisa (12).

Najpoznatija i najsnažnija genetska asocijacija bolesti povezana je sa HLA regijom koja sadrži DRB1 lokus. Razlike u zahvaćenosti alela i lokusa primijećene su i među YORA-om i EORA-om. Tako je studija u Španjolskoj pokazala kako je YORA bila povezana sa HLA-DR4 alelima u odnosu na EORA-u koje je pokazala povezanost s HLA-DR1 alelima (13).

Osim toga, postoje i geografske varijacije pri čemu je bolest učestalija u zemljama sjeverne Europe i Sjeverne Amerike, a manja prevalencija bilježi se u zemljama Afrike i Azije. Navedene geografske varijacije svoje temelje mogle bi imati u izloženosti genetskim i okolišnim čimbenicima koji se razlikuju u pojedinim dijelovima svijeta (2).

## **5. KLINIČKA SLIKA**

Reumatoidni artritis je kronična upalna autoimuna bolest koja započinje pojavom boli, otekline i ukočenosti zglobova pri čemu su prvo simetrično zahvaćeni mali zglobovi šake i stopala, a pojavljuje se i zahvaćenost velikih zglobova, opći simptomi i ekstraartikularni simptomi (14).

Bolest kod većine bolesnika (80 posto) započinje postupno te se najčešće pojavi nakon neke infekcije, no kod manjeg broja bolesnika (15 posto) bolest se pojavi s akutnim početkom i jakim poliartritisom koji zahvaća male i velike zglobove (15). Također, zabilježen je i mali postotak atipične pojave reumatoidnog artritisa koja se prezentira kao jednostavni burzitis ili tendinitis (15).

Od sustavnih simptoma bolesnik može osjećati umor i malaksalost, imati povišenu temperaturu i oslabljeni apetit te posljedično gubiti na kilogramima, a svi navedeni sustavni simptomi mnogo su izraženiji u reumatoidnom artritisu starije životne dobi (EORA), nego u reumatoidnom artritisu u mlađih osoba (YORA) (5,15).

Također, vrlo je bitno razlučiti zglobne (artikularne) od izvanzglobnih (ekstraartikularnih) manifestacija navedene bolesti.

### **5.1. ZGLOBNE MANIFESTACIJE I OČITOVANJA**

Reumatoidni artritis najčešće započinje kao simetrični poliartritis koji zahvaća male zglobove šake i stopala, no u početku se bolest ne može radiološki dokazati (16).

Bolest karakterizira centripetalan način širenja po udovima pa nakon šake i stopala progresijom bolesti budu zahvaćena koljena i laktovi te ramena i kukovi (15).

Zahvaćanje šake je tipični rani znak reumatoidnog artritisa pri čemu su uobičajeno



simetrično zahvaćeni metakarpofalangealni i proksimalni interfalangealni zglobovi dok su distalni interfalangealni zglobovi pošteđeni. Na početku bolesti prisutna je bol, otekline zglobova, crvenilo, toplina zglobova i jutarnja zakočenost zglobova, a kasnije se pojavljuje i neke specifičnije deformacije zglobova (16). Dolazi do ulnarne devijacije prstiju (kada svi prsti, osim palca, skreću na ularnu stranu), razvija se deformacija poput „rupice za gumb“ (na drugom do petom prstu dolazi do snažne fleksije proksimalnog interfalangealnog zgloba i hiperekstenzije distalnog interfalangealnog zgloba) ili se razvija obrnuta deformacija zvana „labuđi vrat“ pri čemu nalazimo hiperekstenziju proksimalnog interfalangealnog zgloba i fleksiju distalnog interfalangealnog zgloba (14,15). Također treba spomenuti i deformaciju u obliku slova Z koja nastaje jer dolazi do skretanja cijele šake radijalno, a prsti se istodobno nalaze u položaju ulnarne devijacije (15). Zahvaćanje metatarzofalangealnih zglobova na stopalu također je rani znak reumatoidnog artritisa, a kod uznapredovalih oblika bolesti javljaju se valgusni deformiteti stopala te ravna stopala (16).

Osim vrlo bitnog simetričnog zahvaćanja zglobova šake i stopala, za reumatoidni artritis vrlo je karakteristična jutarnja ukočenost zglobova koja traje barem jedan sat, a razgibavanjem se povlači. Trajanje i jačina jutarnje ukočenosti zglobova korelira sa stadijem i aktivnošću bolesti (16).

Koljeno je također zahvaćeno u reumatoidnom artritisu u 70 - 80 posto slučajeva, no zahvaćenost koljena nije rani znak bolesti već se pojavljuje u kasnijim stadijima. U uznapredovalom stadiju i agresivnijem sinovitisu koljena možemo naići na fleksijsku kontrakturu, mišićnu atrofiju, otežan hod i ograničenost pokreta. Nadalje, kao čest nalaz izdvaja se i Bakerova cista koja označava ekstenziju upaljene sinovije u poplitealni prostor što može biti uzrok boli i otekline u tom prostoru (16).

Rana zahvaćenost kuka je rijetka, ali ukoliko zahvati kuk bolest može dovesti do teškog ograničenja pokreta te pacijent ima problema sa dnevnim aktivnostima koje uključuju rotaciju kuka i abdukciju (16).

Za razliku od kuka, rame može biti zahvaćeno u ranijem i kasnijem stadiju bolesti, a većinom je zahvaćen glenohumeralni zglob, burza, tetiva bicepsa i akromioklavikularni zglob te može doći do ruptуре rotatorne manšete (16).

Lakat je također često zahvaćen u bolesti pa je gubitak potpune ekstenzije u laktu jedan od pokazatelja proširenosti bolesti na lakat, a gubitak mogućnosti supinacije sugerira da je došlo do oštećenja glavice radijusa (16).

Zahvaćeni mogu biti temporomandibularni zglobovi pri čemu se pojavljuju problemi sa otvaranjem usta i žvakanjem te dolazi do nelagodne boli u navedenom području (16). Osim temporomandibularnog zgloba, može biti zahvaćen krikoaritenoidni zglob te može doći do disfagije, opstrukcije gornjih dišnih puteva, stridora i boli u grlu (16).

Zahvaćenost cervikalne kralježnice pojavljuje se kao relativno česta komplikacija u bolesnika s težim oblikom reumatoidnog artritisa, stoga, ukoliko se dogodi subluksacija atlantoaksijalnog zgloba, može doći do velikih komplikacija i kompresije spinalne kralježnice. Kliničke manifestacije navedenog slučaja mogu se očitovati kao parestezije, slabija osjetljivost na osjet, paraplegija, tetraplegija, sinkopa, spastička paraliza, inkontinencija urina i stolice te moguća iznenadna smrt (16).

Reumatoidni artritis može zahvatiti i tetive pri čemu tenosinovitis zahvaća tetive fleksora i ekstenzora prstiju te se ubraja u jedan od ranijih znakova bolesti. Tenosinovitis se može komplicirati kompresijom živaca (u sklopu sindroma karpalnog i tarzalnog kanala), a kako bolest napreduje moguća je i ruptura tetiva pri čemu je bitno napomenuti kako je spontana ruptura tetive ekstenzora prstiju najčešća komplikacija

teškog oštećenja tetive (16). Osim svega već navedenoga, može doći do upale burze, odnosno burzitisa, koja će dovesti do boli i ograničenja pokreta. U ranijem stadiju reumatoidnog artritisa uobičajeno se pojavi burzitis olekranona (16).

## **5.2. IZVANZGLOBNE MANIFESTACIJE I OČITOVANJA**

Izvanzglobne, odnosno ekstraartikularne manifestacije česta su pojava u reumatoidnom artritisu i vode do povećanog mortaliteta i morbiditeta, a mogu se prezentirati kao reumatoidni čvorići, vaskulitis, zatim mogu zahvatiti kardiovaskularni, pulmonalni, neurološki, renalni, gastrointestinalni, hematološki sustav i oči (17). Ekstraartikularne manifestacije bolesti češće su prisutne u bolesnika s teškom i aktivnom bolešću i u seropozitivnih bolesnika (pozitivnih na RF i ACPA) te onih pozitivnih na HLA-DR4 alel (18). Kako bi se spriječile brojne komplikacije vezane uz ekstraartikularne manifestacije bolesti svaki bolesnik s navedenom bolešću trebao bi proći skrining vezan uz navedene kliničke manifestacije i komorbiditete (17).

Osim navedenih izvanzglobnih manifestacija pojavljuju se i simptomi umora, vrućice, smanjenog apetita i gubitka kilograma te simptom sveopće malaksalosti (16).

Reumatoidni čvorići odnosno noduli tipični su za bolest i najuočljivija su pojava na koži, a pojavljuje se subkutano u 20 - 30 posto pacijenata koji su pozitivni na RF (16). Uobičajeno se pojavljuju na ekstenzornim površinama, zglobovima prstiju, olekranonu, Ahilovoj tetivi, sakralnim prominencijama, proksimalnoj ulni i područjima izloženim mehaničkom pritisku (16). Očituju se kao okrugle, ovalne, čvrste, pomične i bezbolne strukture (15). Reumatoidni čvorići se, osim subkutano, mogu vidjeti i na ekstrakutanim lokacijama kao što su pleura, pluća, srce, perikard, ždrijelo, glasnice, peritoneum, dura, bjeloočnice i jetra (19). Histološki, reumatoidni čvorići karakterizirani su nekrobiotičkim

granulomom koji je okružen palisadnim histiocitima s centralnim crvenim obojenjem zbog depozita fibrina (19).

Reumatoidni vaskulitis se klinički manifestira u 2 - 5 posto pacijenata koji boluju od navedene bolesti kroz duži period (većinom duže od 10 godina) i može se naći u gotovo svim organima, no ipak se najčešće pojavljuje u koži, potkožnom tkivu, perifernim živcima, mišićima te u miokardu, plućima i probavnom sustavu (19). Ipak, sustavni vaskulitis viđen je u manje od 1 posto bolesnika s reumatoidnim vaskulitisom, a zahvaćanje kože viđeno je u 90 posto pacijenata sa reumatoidnim vaskulitisom (19). Klinički se može očitovati kao ulkus, eritem, purpura, osip, senzomotorička neuropatija, visceralni arteritis, a najčešće zahvaća male dermalne kapilare, postkapilarne venule i srednje velike arterije (16,19).

U kardiovaskularnom sustavu bolešću može biti zahvaćen perikard što se klinički manifestira kao asimptomatski perikarditis ili kronični konstriktivni perikarditis (15). Rijetko se mogu vidjeti kliničke manifestacije poput koronarnog arteritisa, miokarditisa, endokarditisa i oštećenja zalistaka (16). Potrebno je spomenuti kako su ljudi koji boluju od reumatoidnog artritisa pod povećanim rizikom od obolijevanja od kardiovaskularne bolesti i da je kardiovaskularna bolest najčešći uzrok smrti u bolesnika s reumatoidnim artritismom (17). Studije su pokazale da pacijenti koji uz reumatoidni artritis imaju kardiovaskularnu bolest kao komorbiditet, imaju čak 2 puta veći rizik od infarkta miokarda i 50 posto uvećan rizik od kardiovaskularnog mortaliteta u odnosu na opću populaciju (17). Naravno, uz reumatoidni artritis kao rizični faktor za pojavu kardiovaskularne bolesti u obzir se moraju uzeti i neki drugi rizični faktori koji također doprinose pojavi bolesti, a to su hipertenzija, dijabetes, pušenje i hiperkolesterolemija. (17). Kao najveći problem u kardiovaskularnom sustavu smatra se ateroskleroza koja sinergistički djelujući sa inflamatornim procesom u reumatoidnom artritisu vodi do

povećanog rizika od kardiovaskularnog mortaliteta i ishemijske srčane bolesti te kongestivnog zatajenja srca (17).

Pleuropulmonalna očitovanja su česta u reumatoidnom artritisu, a mogu se manifestirati kao pleuralni izljev, pulmonarni noduli, intersticijska plućna fibroza i pulmonarni arteritis (18). Pleuralni izljev može se rutinski naći na radiološkom pregledu prsnog koša, a bolesnici mogu biti asimptomatski pri čemu terapijska intervencija nije potrebna s obzirom da izljevi spontano nestaju ili se povuku zbog same terapije reumatoidnog artritisa (18). Plućni noduli pojavljuju se kod bolesnika koji duže vrijeme boluju od reumatoidnog artritisa ili kod onih bolesnika koji imaju subkutane reumatoidne nodule. Sama prognoza plućnih nodula je dobra, no potrebno je monitoriranje takvih pacijenata s obzirom na mogućnost preobrazbe u novotvorevinu, pogotovo u bolesnika pušača (18). Također je potrebno spomenuti i najozbiljniju, ali uobičajenu pulmonarnu manifestaciju, intersticijsku bolest pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD) (18). Primijećen je veći rizik za razvoj intersticijske bolesti pluća u muških osoba, onih s težom bolešću i onih kod kojih bolest dulje traje (18). Zahvaćenost respiratornog sustava većinom se pojavljuje u prvih pet godina nakon dijagnoze reumatoidnog artritisa, a pojavi se u 30 - 40 posto bolesnika s reumatoidnim artritisom te nakon kardiovaskularne bolesti čini drugi vodeći uzrok smrti u bolesnika s reumatoidnim artritisom (17).

Neurološka očitovanja bolesti mogu se pojaviti kao zahvaćanje perifernog i centralnog živčanog sustava pri čemu se zahvaćenost centralnog živčanog sustava najčešće pojavljuje zbog cervikalne mijelopatije koja se pojavi nakon subluksacije atlantoaksijalnog zgloba (17). Klinički se može očitovati kao vrtoglavica, poremećaj u proprioceptiji, okcipitalna glavobolja, vidni i senzorni deficiti te pareza (17). Osim toga mogu se pojaviti i kompresivne neuropatije koje nastaju zbog hipertrofirane sinovijalne

membrane ili subluksacije zgloba pri čemu kod bolesnika s reumatoidnim artritism najčešće vidamo sindrom karpalnog kanala odnosno kompresiju živca medijanausa (14). Vrlo je ozbiljna, ali rijetka manifestacija reumatoidnog artritisa i meningitis koji se može prezentirati kao glavobolja, neuropatija, dezorijentiranost, hidrocefalus, demencija i poremećaj svijesti (17). Druga vrlo opasna manifestacija reumatoidnog artritisa je transverzalni mijelitis koji se može očitovati kao bol u donjem dijelu leđa, bol u donjim ekstremitetima, disfunkcija mokraćnog mjehura i poremećaji autonomnog živčanog sustava koji vode u paraplegiju (17). Treba spomenuti kako se u bolesnika s reumatoidnim artritism može pojaviti i Alzheimerova bolest pri čemu su uočene povišene razine proinflammatoryh medijatora (TNF, IL-1, IL-6), a mnoge studije pokazuju kako terapija TNF inhibitorima i DMARD-ovima smanjuje rizik za razvoj Alzheimerove bolesti (17). Osim svih navedenih neuroloških očitovanja reumatoidnog artritisa, treba spomenuti kako reumatoidni artritis može dovesti i do promjene raspoloženja, depresije, anksioznosti te problema sa spavanjem (17). Studije su pokazale kako je depresija prisutna u 13 - 20 posto bolesnika, a anksioznost zahvaća čak 21 - 70 posto bolesnika (17).

Zahvaćenost renalnog sustava u reumatoidnom artritism najčešće je posljedica terapije navedene bolesti. Primijećeno je kako je lijekovima inducirana nefropatija u većini slučajeva uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID) te lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD), od čega se posebno ističe metotreksat (17).

Najčešće gastrointestinalno očitovanje reumatoidnog artritisa je disfunkcija jetre praćena povišenom razinom jetrenih enzima što se javlja kod 18 - 50 posto bolesnika s reumatoidnim artritism (17). Potrebno je spomenuti kako se mogu pojaviti intrahepatalne hemoragije, ciroza jetre, hepatosplenomegalija i nekrotični pankreatitis (17). Zahvaćenost jetre vrlo je česta u okviru Felty-jevog sindroma kojeg karakterizira

trijas: artritis, leukopenija i splenomegalija (17,19). U 13 posto bolesnika može se pojaviti amiloidoza čiji amiloidni depoziti u jetri i slezeni mogu dovesti do ruptуре organa i hitno potrebne intervencije (17).

Mnoge studije sugeriraju kako su bolesnici s reumatoidnim artritismom pod većim rizikom od obolijevanja od malignih bolesti u odnosu na opću populaciju (17). Pronađena je korelacija između reumatoidnog artritisa i malignih bolesti kao što su Hodgkinov limfom, non-Hodgkinov limfom i rak pluća, ali dokazano je kako je incidencija kolorektalnog karcinoma i karcinoma dojke smanjena u bolesnika s reumatoidnim artritismom (17).

Kao najčešće okularne manifestacije uobičajeno se pojavljuje keratokonjuktivitis, upala rožnice i konjunktive, a bolesnik može osjećati svrbež, pečenje, pritisak i zrnatost u oku. (17).

Zaključno, ekstraartikularne manifestacije i komorbiditeti uobičajena su pojava u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa, stoga je ključno pravodobno reagiranje: praćenje bolesnika, multidisciplinarni pristup i prevencija ovih komorbiditeta kako bismo uspješno smanjili rizik od povećanog mortaliteta.

## **6. KLINIČKE I DIJAGNOSTIČKE SPECIFIČNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U ODNOSU NA REUMATOIDNI ARTRITIS MLAĐE ŽIVOTNE DOBI**

### **6.1. DIJAGNOSTIKA**

Za postavljanje dijagnoze bolesti potrebno je u obzir uzeti relevantnu kliničku sliku, laboratorijsku analizu i funkcionalnu procjenu stanja bolesnika (15). Nakon uzimanja

detaljne anamneze bolesnika i uzimanja u obzir potencijalnih genetskih i okolišnih čimbenika rizika, liječnik pristupa detaljnom pregledu zglobova pri čemu obraća pažnju na pokazatelje upale zgloba (bol, oteklina, toplina, crvenilo, ograničenje funkcije odnosno pokreta zgloba). Naravno, liječnik mora pacijenta sveobuhvatno pregledati i pažnju usmjeriti na brojne potencijalne ekstraartikularne manifestacije bolesti i komorbiditete.

Što se tiče laboratorijske obrade, potrebni su svi rutinski hematološki i biokemijski parametri koji u većine bolesnika pokazuju normocitnu normokromnu anemiju kronične bolesti te je vidljiva povišena razina leukocita i trombocita (15). Elektroforeza će prikazati hipoalbuminemiju s povećanom globulinskom frakcijom te slikom poliklonske hipergamaglobulinemije (15).

Također se prate i parametri upalne aktivnosti (CRP i sedimentacija eritrocita) koji su povišeni u reumatoidnom artritisu, no vrlo je bitno spomenuti kako su u bolesnika s EORA-om pokazatelji upalne aktivnosti jače povišeni nego kod bolesnika s YORA-om (5,15).

Serološkim testiranjem potrebno je utvrditi jesu li bolesnici pozitivni na reumatoidni faktor (RF) pri čemu je zabilježeno kako je 60 - 80 posto bolesnika pozitivno. Češće se RF pojavljuje nakon određenog vremena trajanja bolesti, no RF koji se pojavi na početku bolesti korelira s lošijom prognozom bolesti (15). Utvrđivanje RF-a zapravo je nespecifična pretraga iz tog razloga jer ga je moguće naći i u 1 - 5 posto zdravih ljudi i kod drugih bolesti s hipergamaglobulinemijom (15). Danas je u praksu uvedeno rutinsko utvrđivanje postojanja protutijela na ciklički citrulinirani peptid (ACPA) te se zbog više specifičnosti i senzitivnosti smatra zlatnim standardom dijagnostike bolesti. (15). Bitno je spomenuti kako u EORA-i, za razliku od YORA-e, serološki testovi



pokazuju istu ili nižu aktivnost pozitivnost na RF i ACPA, ovisno o podtipu reumatoidnog artritisa starije životne dobi (5,20).

Slikovne pretrage koje se koriste za dijagnostiku su rendgen, dijagnostički ultrazvuk (UZV), MR i CT. Tipične promjene na rendgenu su: oteklina mekih tkiva, suženi zglobni prostor, rubne erozije kostiju, paraartikularna osteoporoza, subluksacije, dislokacije, ankiloza zglobova te sekundarne degenerativne promjene (15). Za dijagnostiku i utvrđivanje progresije bolesti mogu se koristiti UZV, CT te MR pri čemu je MR najbolja metoda kojom se mogu prikazati sinovijalne membrane i erozije u početku reumatoidnog artritisa, ali i UZV u rukama iskusnog kliničara ima svoje važno mjesto u ranoj fazi bolesti (15).

## **6.2. TRI PODTIPA REUMATOIDNOG ARTRITISA STARIJE ŽIVOTNE DOBI I RAZLIKE**

EORA je zapravo heterogena bolest te se mogu razlučiti 3 različita podtipa unutar EORA-e (12).

Prvi oblik EORA-e ujedno je i njezin najčešći oblik (70 posto slučajeva), a sličan je klasičnom reumatoidnom artritisu s pozitivnim RF-om i prisutnim zglobnim erozijama, no smatra se kako taj oblik artritisa u starijih ima lošiju prognozu u odnosu na artritis u mlađih osoba te zahtijeva agresivnu terapiju (12,13).

Drugi oblik čini 25 posto slučajeva EORA-e i inicijalno započinje sa zahvaćanjem proksimalnih zglobova pri čemu se artritis najčešće prvo pojavi u području ramena što može podsjećati na kliničku sliku polimijalgije reumatike (PmRh) (12). Bolesnici s ovim podtipom EORA-e imaju visoke razine upalnih parametara, no važno je spomenuti kako je RF negativan u većini slučajeva pa bi prisustvo ACPA koji pokazuje višu

specifičnost moglo biti od pomoći pri dijagnosticiranju bolesti (12,13). Ovaj podtip ima bolju prognozu u odnosu na prvi podtip EORA-e i ne dovodi do opsežnih erozija zglobova kakve vidamo u prvom podtipu (12). Za razliku od agresivne terapije u prvom podtipu, ovaj oblik liječi se nižom dozom kortikosteroida i ima bolji ishod (12).

Treći oblik čini 11 posto svih slučajeva EORA-e i očituje se kao simetrični seronegativni sinovitis koji zahvaća proksimalne zglobove u kombinaciji sa artritism metakarpofalangealnih i proksimalnih interfalangealnih zglobova te je zabilježena prisutnost tjestastog edema (12). Navedeni oblik kliničkim manifestacijama i ishodom podsjeća na remitirajući seronegativni simetrični sinovitis s tjestastim edemom (RS3PE sindrom) (12).

Iz svega navedenoga možemo zaključiti kako postoji seropozitivni EORA koji je i najčešći oblik EORA-e i sličan je YORA-i te kako postoje dvije vrste EORA-e koje su seronegativne (negativne na RF) i preklapaju se sa sindromima reumatske polimijalgije i RS3PE sindromom. (13).

### **6.3. OSTALE RAZLIKE IZMEĐU REUMATOIDNOG ARTRITISA STARIJE ŽIVOTNE DOBI I REUMATOIDNOG ARTRITISA MLAĐE ŽIVOTNE DOBI**

Odnos zahvaćenosti spolova u EORA-i je manje izražen u odnosu na YORA-u pri čemu je odnos oboljelih žena u odnosu na muškarce u EORA-i 2 : 1, a u YORA-i 4 : 1 (13).

Zatim, bolesnici sa EORA-om, za razliku od bolesnika s YORA-om, češće imaju akutni oblik bolesti i bolest je češće praćena općim simptomima kao što su umor, vrućica, gubitak apetita te posljedični gubitak kilograma (20).

Bolesnici sa EORA-om rjeđe imaju reumatoidne subkutane nodule kao ekstraartikularnu manifestaciju, rjeđe imaju pozitivan RF, no pokazuju više razine upalne aktivnosti i više povišene upalne parametre (sedimentacija eritrocita i CRP). (20).

Stariji bolesnici sa EORA-om češće imaju zahvaćene velike zglobove (osobito rame u podtipu EORA-e koji podsjeća na reumatsku polimijalgiju), dok mlađi bolesnici sa YORA-om učestalije pokazuju tipično simetrično zahvaćanje malih zglobova (13).

EORA je također češće praćena brojnim komorbiditetima koji se pojavljuju u starijoj životnoj dobi i za EORA-u je specifično korištenje polifarmacije zbog čega se javlja problem potencijalne interakcije lijekova na što liječnik mora obraćati pažnju prilikom propisivanja lijekova ljudima starije životne dobi (21).

Pri liječenju starijih bolesnika s EORA-om trebaju se uzeti u obzir i pridruženi komorbiditeti i ne smije se primjenjivati pretjerano agresivan pristup, nego bi se terapija trebala individualizirati prema potrebama pojedinca te bi se posljedično trebao smanjiti rizik od mortaliteta i poboljšati sveukupna kvaliteta života bolesnika (22).

Neke studije pokazuju kako prognoza bolesti u EORA može biti i bolja, ali i lošija u odnosu na YORA, no to prvenstveno ovisi o obilježjima bolesti. Navedeno je kako bolesnici s EORA seropozitivnim oblikom bolesti (pozitivan RF) imaju lošiji ishod bolesti u odnosu na mlađe bolesnike s YORA-om (21). Također, treba napomenuti kako radiološke vidljive zglobne erozije, artritis koji traje dulje od 20 godina, pozitivni HLA-DR4 aleli i povišeni upalni parametri, pokazuju agresivniji i teži tijek bolesti (21).

Ipak, studije koje su pratile pacijente od 2 do 6 godina sugeriraju kako stariji pacijenti sa EORA-om imaju lošiju prognozu, više izražene radiološke progresije i izraženije zglobne destrukcije te veću nesposobnost i mortalitet na samom kraju (4).

## 7. SPECIFIČNOSTI U STARIJOJ POPULACIJI

Specifičnosti u gerijatrijskoj populaciji čine već spomenuti komorbiditeti i uporaba polifarmacije. Potrebno je spomenuti kako su stariji ljudi sa EORA-om podložniji infekcijama zbog osjetljivijeg imunološkog sustava te se dokazalo da su respiratorne infekcije, herpes zoster te infekcije kože i mekih tkiva najčešće infekcije u starijih bolesnika (5,23). Gerijatrijska populacija je zbog svojih specifičnosti imunološkog sustava osjetljivija i na druge autoimune bolesti te se nalaze pod povećanim rizikom od razvoja malignih bolesti (23).

Bitna komponenta proučavanja gerijatrijske populacije jesu komorbiditeti o kojima će više biti raspravljeno u daljnjem tekstu. Primijećeno je kako bolesnici s EORA-om također imaju učestalije komorbiditete od kojih je bitno spomenuti: kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, intersticijsku plućnu bolest (ILD), kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB), peptički ulkus, šećernu bolest, anemiju, kaheksiju, kroničnu bubrežnu bolest, depresiju, oštećenje kognitivnih funkcija te infekcije (5). U daljnjem tekstu bit će raspravljeno o dvama vodećim uzrocima smrti kod bolesnika s EORA-om (kardiovaskularna bolest i intersticijska plućna bolest) te o slabosti (engl. *frailty*) koja je jedna od vodećih obilježja u gerijatrijskoj medicini i često viđena kod bolesnika starije životne dobi (5).

### 7.1. KARDIOVASKULARNA BOLEST

Bolesnici s reumatoidnim artritisom imaju 1,5 - 2 puta veću šansu za obolijevanje od koronarne arterijske bolesti te 2 puta veću šansu za obolijevanje od kongestivnog zatajenja srca u odnosu na opću populaciju (24). Rizik za razvoj kongestivnog zatajenja srca izraženiji je u seropozitivnih pacijenata (pozitivan RF) i ti bolesnici s

konkomitantnom kardiovaskularnom bolešću i reumatoidnim artritismom u manjem broju slučajeva pokazuju tipične simptome srčanog zatajenja (24). Također, dokazano je kako bolesnici koji boluju od reumatoidnog artritisa imaju smanjen rizik od razvoja srčanog zatajenja nakon infarkta miokarda (24).

Vrlo je bitno spomenuti kako je kardiovaskularna bolest vodeći uzrok smrti u bolesnika s EORA-om (5). Nakon kardiovaskularne bolesti, drugi glavni uzrok smrti u bolesnika s EORA-om je zahvaćenost pulmonalnog sustava i respiratorne komplikacije (17).

Rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti kao što su pretilost, hipertenzija, dijabetes i pušenje dodatno su izraženi kod osoba s reumatoidnim artritismom (5). Bitno je napomenuti kako inflamatorni procesi, proinflamatorni citokini i povišeni CRP kod bolesnika s reumatoidnim artritismom igraju znatnu ulogu u pojavi kardiovaskularne bolesti (5,25).

Primijećeno je kako su bolesnici s reumatoidnim artritismom imali smanjene razine ukupnog kolesterola i LDL kolesterola u odnosu na osobe iz opće populacije, no upalni procesi u reumatoidnom artritisu ipak su poticali razvoj ateroskleroze koja je zabilježena kao čest komorbiditet kod tih bolesnika (25). Aterosklerotski plakovi učestalije se pojavljuju u bolesnika s reumatoidnim artritismom (5). Navedeni plakovi češće su nestabilni te dovode do veće pojavnosti ishemijske koronarne bolesti, infarkta miokarda, moždanog udara i hipertenzije u EORA-i u odnosu na YORA-u u kojoj se rjeđe pojavljuju (5).

Smatra se kako primjena lijekova koji modificiraju bolest (DMARD) smanjuje rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti, a primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) i glukokortikoida povećava rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritismom (5). S obzirom na preporuke bolesnici s prisutnim

kardiovaskularnim komorbiditetom mogu biti podvrgnuti intenzivnijem liječenju, no još su uvijek potrebna brojna istraživanja kako bi se pronašao adekvatan način liječenja tih bolesnika (5).

## **7.2. INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA**

Intersticijska bolest pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD) predstavlja najčešću izvanzglobnu manifestaciju reumatoidnog artritisa na plućima i povezana je s povećanim mortalitetom u tih bolesnika (26). Mnoge studije su pokazale kako bolesnici s reumatoidnim artritismom, ali bez prisutnih respiratornih simptoma, pokazuju radiološke abnormalnosti na HRCT-u, što nam ukazuje na činjenicu da dio bolesnika ima subklinički tijek bolesti (27). Većinom se pumonalne manifestacije bolesti pojave u prvih 5 godina od dijagnoze bolesti, a rizični čimbenici za pojavu intersticijske bolesti pluća u bolesnika s reumatoidnim artritismom su muški spol, starija životna dob, pušenje duhana, dulje trajanje bolesti i pozitivnost na RF te ACPA (26,27). Pulmonalne manifestacije reumatoidnog artritisa su drugi vodeći uzrok smrti kod tih bolesnika i primijećeno je kako je rizik za smrt tri puta veća nego kod bolesnika bez intersticijske plućne bolesti, a medijan preživljenja nakon dijagnoze ILD-a je samo 2.6 godina (5). Točna prevalencija bolesti nije poznata, no različite studije pokazale su kako se prevalencija kreće u rasponu 1 - 58 posto (27).

O točnom mehanizmu nastanka bolesti ne zna se mnogo, no smatra se kako geni također imaju znatnu ulogu u pojavi ove bolesti (5).

Izdvojene su dvije teorije koje povezuju navedenu bolest u plućima i zglobovima. Prva teorija kaže kako upala započinje u sinovijalnoj membrani te dolazi do reakcije imunskog sustava na citrulinirane proteine koje kasnije imunski sustav prepozna

kao autoantigene te posljedično nastaje upala (5). Druga teorija kaže kako upala prvo zahvaća pluća gdje imunostni sustav reagira na citrulinirane proteine te se zatim upala proširi i na zglobove (5). Bitno je spomenuti kako pušenje ima važnu ulogu u patogenezi intersticijske plućne bolesti jer potiče citruliniranje proteina u plućima i uzrokuje fibrozu u plućima zbog kontinuirane ozljede epitela alveola (5,26).

Vodeći simptomi bolesti su dispneja i neproduktivan kašalj, a pojavljuju se i tahipneja, obostrane inspiratorne krepitacije i pleuralno trenje (27).

Na HRCT-u u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti najčešće je uočljiv obrazac uobičajene intersticijske pneumonije (UIP) (27). Studije pokazuju kako bolesnici s nekim drugim bolestima vezivnog tkiva imaju prisutne radiološke obrasce neuobičajene intersticijske pneumonije, no bitno je napomenuti kako bolesnici s ILD-om i radiološkim obrascem UIP-a imaju češće hospitalizacije i lošiju prognozu nego bolesnici bez obrasca UIP (27).

Visoki rizici za toksičnost lijekova i moguće infekcije kod ovih bolesnika predstavljaju problem u adekvatnom donošenju odluka o liječenju (5). Pojedini liječnici zbog tih razloga ne primjenjuju metotreksat u bolesnika s ILD-om već liječenje započinju glukokortikoidima (5). Liječnici trebaju biti oprezni jer korištenje glukokortikoida u starijoj životnoj dobi može voditi do pojave infekcije, stoga moraju dobro procijeniti isplati li se možda u terapiju ovih bolesnika uvesti biološku terapiju (5).

### **7.3. SLABOST (engl. *FRAILITY*)**

Slabost je vodeći koncept reumatologije i gerijatrijske medicine, a njegova prevalencija povećava se sa životnom dobi te se često može vidjeti u muskuloskeletnim bolestima kao što su reumatoidni artritis i osteoartritis (28). Slabost obilježava anaboličko-

katabolička neravnoteža koja će dovesti do narušavanja zdravstvenog stanja pojedinca (5). Prema definiciji slabost uključuje 5 kriterija: mišićna slabost, iscrpljenost, niska razina fizičke aktivnosti, gubitak mišićne mase (sarkopenija) i usporenje brzine hoda (5). Bolesnici s reumatoidnim artritismom u starijoj životnoj dobi su pod većim rizikom od progresije bolesti, češće pokazuju sklonost smanjenju fizičke sposobnosti i smanjenju kvalitete života te su skloniji razvitku depresije, kognitivnom oštećenju, padovima te malnutriciji (5,28). Najvažnije je obilježje slabosti (engl. *frailty*) umor koji je bitan rizični čimbenik za pogoršanje tjelesne funkcije kod tih bolesnika i stoga se kao ključna prevencija slabosti ističe tjelesna aktivnost koja ima pozitivan učinak na jačanje tjelesne snage (29).

Kad govorimo o slabosti nužno je spomenuti i gerijatrijski sindrom (GS). Definicija navodi kako je gerijatrijski sindrom zdravstveno stanje koje osobu starije životne dobi čini osjetljivijom i ranjivijom na zdravstvene i socijalne poteškoće (23). Gerijatrijski sindrom sastoji se od više čimbenika kao što su depresija, kognitivne poteškoće, oslabljena osjetila, učestaliji padovi, inkontinencija i malnutricija, a sva navedena stanja pojavljuju se učestalije nego u osoba opće populacije (30). Čimbenici rizika za pojavu gerijatrijskog sindroma su veća aktivnost bolesti i dulje trajanje bolesti, a kod tih bolesnika prisutna je i anemija kronične bolesti te je primijećeno kako malnutricija pogoršava prognozu i funkcionalnost osobe (23).

Reumatoidni artritis često se komplicira infekcijama, a nosi i određeni rizik za pojavu demencije kod starijih osoba (Alzheimerova bolest i vaskularna demencija) (5).

S obzirom na sve navedene poteškoće kod bolesnika s reumatoidnim artritismom i pridruženom slabosti vrlo je bitan pažljiv i individualan pristup bolesniku.



## 8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza EORA-e vrlo je opsežna i obuhvaća niz stanja: osteoartritis, reumatska polimijalgija (PmRh), kristalinični artritis (giht, pseudogiht ili kronična pirofosfatna artropatija), remitirajući seronegativni simetrični sinovitis s tjestastim edemom (RS3PE), spondiloartropatija, bolesti vezivnog tkiva, infektivni artritis (virusne i bakterijske infekcije), sustavni vaskulitis, paraneoplastični sindrom, hipertrofična osteoartropatija, sarkoidoza (13). Pojedina stanja bit će opisana u daljnjem tekstu.

Osteoartritis je najčešći oblik artritisa kod starije populacije, a većinom zahvaća koljena, kukove te proksimalne i distalne interfalangealne zglobove. Prezentira se ukočenošću, bolovima, ograničenjem pokreta i deformitetima kao što su Heberdenovi i Bouchardovi čvorići (13). Inlamatorni artritis koji je značajan za reumatoidni artritis u osteoartritisu nije prisutan te se radiološke značajke osteoartritisa razlikuju od onih u reumatoidnom artritisu (13).

Reumatska polimijalgija (PmRh) pokazuje preklapanje simptoma sa seronegativnim oblikom EORA-e pri čemu eksplozivni početak artritisa u području ramena može podsjećati na PmRH, no također se viđa i u bolesnika s ranom EORA-om (5,20). U 25 posto slučajeva reumatska polimijalgija se prezentira sinovitisom, no u ovim slučajevima sinovitis je asimetričan, neerozivan, mali zglobovi nisu zahvaćeni te nisu prisutni reumatoidni noduli (13). Glavni način diferenciranja reumatske polimijalgije od EORA-e je prisutnost ACPA-a, što govori kako se radi o EORA-i, a ne o reumatskoj polimijalgiji (20).

Remitirajući seronegativni simetrični sinovitis s tjestastim edemom (RS3PE sindrom) je edematozni artritis koji zahvaća ruke, šake, stopala i gležnjeve, a obično se javlja kod starije populacije (20). Na ekstenzornim površinama pojavljuje se tenosinovitis koji

će uzrokovati oteklinu na dorzumu šaka i stopala (13). U ovih se bolesnika ne razvijaju erozije kostiju, negativni su na RF i vrlo dobro odgovaraju na terapiju niskim dozama kortikosteroida te je prognoza odlična (13). Međutim, ponekad može biti udružen s određenim malignim bolestima, posebice u području krvnih diskrazija.

Spondiloartropatije uključuju ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, reaktivni artritis, artritis povezan sa upalnim bolestima crijeva i nediferencirani spondiloartritis (13). Većina ovih bolesti pojavljuje se u ranijoj životnoj dobi, no moguće je njihovo pojavljivanje i u ljudi starije životne dobi (13). Ankilozantni spondilitis prezentira se kao periferni artritis, ali s predilekcijom za aksijalni skelet i kralježnicu te asimetrično zahvaća zglobove, za razliku od reumatoidnog artritisa (13).

## **9. LIJEČENJE**

Pri liječenju starijih bolesnika s EORA-om treba pripaziti na niz čimbenika. Naime, u starijih bolesnika s reumatoidnim artritism povećana je incidencija komorbiditeta te je stoga potrebna primjena polifarmacije zbog čega potencijalno dolazi do interakcije među lijekovima i moguće toksičnosti tih lijekova (13). Zatim, potrebno je spomenuti kako se u starijih bolesnika mogu pojaviti kognitivne smetnje te posljedično nesuradljivost tih bolesnika zbog čega će biti otežano provođenje terapije (30). Vidljiva je i razlika u farmakodinamici i farmakokinetici lijekova koja se razlikuje za starije bolesnike u odnosu na mlađe (13).

Ciljevi liječenja bolesnika s EORA-om su: redukcija znakova i simptoma upale, remisija ili postizanje niske aktivnosti bolesti, prevencija radioloških oštećenja i progresije bolesti (13).

Dokazano je kako rana dijagnoza bolesti i njena pravodobna terapija pokazuju bolji ishod bolesti (13). Smatra se kako EORA seropozitivni bolesnici (pozitivan RF i ACPA), bolesnici s ranim erozijama, visokom aktivnošću bolesti i funkcionalnom nesposobnošću, zahtijevaju agresivniji pristup nego EORA seronegativni bolesnici s nižom aktivnošću bolesti (13).

Lijekovi koji se primjenjuju za liječenje reumatoidnog artritisa su: nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), glukokortikoidi i antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) (13). Također u liječenju navedene bolesti koristi se i fizikalna terapija (5). Potrebno je napomenuti kako je do 90.-ih godina prošlog stoljeća bila aktualna monoterapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID) i odmor te ukoliko pacijent nije pokazivao odgovor na danu terapiju primjena DMARD-ova (5). Ovakav način liječenja vodio je do povećane zglobne destrukcije, invalidnosti, veće nesposobnosti za rad te do povećanog mortaliteta (5). Danas su dostupni NSAID, glukokortikoidi, DMARD-ovi te biološki lijekovi koji su uvedeni u kliničku praksu prije dvadesetak godina, a cilj im je postići potpunu remisiju bolesti ili nisku aktivnost bolesti kako bi se spriječile destrukcije zglobova, teška invalidnost i izvanzglobne manifestacije bolesti (5). Vrlo je važno brzo djelovati i postići nisku aktivnost bolesti ili njenu potpunu remisiju u roku od 6 mjeseci jer čak 80 posto nedovoljno liječenih osoba prezentirat će se s deformiranim zglobovima, a 40 posto bolesnika postat će radno nesposobno u periodu od 10 godina od početka bolesti (5).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (ibuprofen, diklofenak, indometacin) imaju utjecaj na umanjenje boli i otekline te poboljšanje funkcije zgloba, no ipak ne usporavaju radiološku progresiju bolesti i zglobnu destrukciju (5). Potreban je povećani oprez, pogotovo u starijih bolesnika, zbog veće mogućnosti toksičnosti ovih lijekova od čega su najčešće bilježene toksičnosti gastrointestinalnog sustava, renalnog,

kardiovaskularnog te središnjeg živčanog sustava (20). Sve navedene potencijalne nuspojave češće su i ozbiljnije u starijih bolesnika nego onih mlađe životne dobi (20).

Glukokortikoidi, kao naprimjer prednizolon, pokazuju snažno protuupalno djelovanje te odgađanje radiološke progresije bolesti (5). Smatra se kako kratko korištenje glukokortikoida ima pozitivan učinak na smanjenje simptoma i znakova aktivne bolesti pa se koriste na početku liječenja dok se čeka klinički odgovor DMARD-ova kojima treba nekoliko mjeseci kako bi njihov učinak bio vidljiv (20). Bitno je napomenuti kako se ne preporuča njihovo dugotrajno uzimanje zbog nuspojava kao što su dijabetes, kardiovaskularni učinci, osteoporoza, katarakta, glaukom, promjene raspoloženja i infekcije (20).

Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ovi) čine vrlo važnu skupinu lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa i dokazano modificiraju tijek bolesti tako da usporavaju upalu zglobova i sprječavaju daljnju progresiju zglobnih oštećenja (5). DMARD-ovi se dijele na: konvencionalne sintetičke DMARD-ove (metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin ili klorokin i sulfasalazin), ciljane sintetičke DMARD-ove (tofacitinib, baricitinib i upadacitinib) te biološke DMARD-ove (TNF-alfa inhibitori, inhibitori TNF receptora, inhibitori IL-6, inhibitori IL-6R, protutijela koja smanjuju B stanice poput rituksimaba te inhibitori kostimulacijskih molekula) (31). DMARD-ovi se daju 6-12 tjedana nakon početka bolesti, a obično se inicijalno primjenjuju u kombinaciji sa glukokortikoidima dok ne pokažu svoj klinički učinak (15). Metotreksat je prva opcija i najčešće primjenjivan DMARD u bolesnika s reumatoidnim artritismom, a najčešće korištena alternativa je leflunomid (13). Metotreksat može izazvati pancitopeniju, nuspojave su vidljive i u gastrointestinalnom sustavu, može djelovati hepatotoksično i nefrotoksično te se uzima zajedno s folnom kiselinom koja ima ulogu u smanjenju nuspojava (15). U starijih bolesnika s EORA-om započinje se sa nižom dozom

metotreksata te su potrebne daljnje prilagodbe i povećanje doze ukoliko bolesnik dobro podnosi lijek (23). Doza metotreksata primjenjivana u bolesnika s YORA-om bila je veća, no primijećena je i veća toksičnost navedenog lijeka u bolesnika s YORA-om (5). Izbor lijekova ovisit će o težini bolesti i dobi bolesnika. Primijećeno je kako su bolesnici s EORA-om primali više glukokortikoida, ali manje DMARD-ova i biološke terapije te kako su bolesnici s YORA-om ranije započinjali primjenom DMARD-ova (5).

Biološki lijekovi se koriste ukoliko ne dođe do poboljšanja bolesti koristeći prije navedene lijekove. Primijećeno je kako je aktivnost bolesti u bolesnika s EORA-om i YORA-om bila slična nakon primjene biološke terapije, no poboljšanje funkcijskog statusa bilo je mnogo manje u bolesnika s EORA-om (13). Odobreni biološki DMARD-ovi imaju 4 osnovna principa djelovanja: neutralizacija TNF-alfa ili TNF receptora, neutralizacija IL-6 ili blokada IL-6R, inhibicija kostimulacije T-stanica APC-ima i iscrpljivanje B stanica (5). Lijekovi koji neutraliziraju TNF-alfa dijele se na neutralizirajuća monoklonska protutijela (infliksimab, certolizumab, adalimumab, golimumab), fragmente protutijela (certolizumab pegol) te konstrukcije topljivih TNF receptora (etanercept, onercept) (5). Ovi lijekovi suzbijaju upalu, zglobna oštećenja, ali i oštećenja hrskavice i kostiju (5). U kliničkoj praksi se primjenjuju zajedno s metotreksatom ili drugim DMARD-ovima, a svoju primjenu nalaze i u stanjima kad bolesnici ne reagiraju na terapiju DMARD-ovima (5).

Često primjenjivano TNF-alfa neutralizirajuće protutijelo infliksimab dokazano smanjuje proizvodnju proupalnih citokina, smanjuje destrukciju tkiva no može dovesti do nuspojava kao što su infekcije i karcinom kože (32). Neki podatci pokazuju kako je za upalu u bolesnika s EORA-om bitniji mehanizam vezan uz IL-6 nego mehanizam vezan uz TNF-alfa (5). Stoga se smatra kako bi primjena inhibitora IL-6 mogla biti značajna u liječenju reumatoidnog artritisa te se kao važno monoklonsko protutijelo

spominje tocilizumab (5). Tocilizumab je monoklonsko protutijelo koje vežući se na IL-6R inhibira signalizaciju IL-6 te se široko primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa, a nuspojave se pojavljuju u obliku kožnih i potkožnih infekcija (5).

Zaključno treba naglasiti kako se liječenje inicijalno započinje glukokortikoidima koji premoštavaju period dok DMARD-ovi ne pokažu svoj klinički utjecaj. Dugoročna primjena glukokortikoida se ne preporuča zbog brojnih nuspojava, a u početku bolesti mogu se koristiti i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) koji djeluju simptomatski te umanjuju bol i oteklinu zglobova. Glavnu okosnicu liječenja predstavlja metotreksat (DMARD) koji se u starijih osoba primjenjuje u nižoj dozi te je njegova primjena moguća i u kombinaciji sa glukokortikoidima. Ukoliko bolesnik ne reagira na danu terapiju moguće je prijeći na liječenje biološkom terapijom pri čemu je zamijećeno kako najveći utjecaj na liječenje bolesti imaju inhibitori TNF-alfa i inhibitori IL-6.

## 10. ZAKLJUČAK

Reumatoidni artritis starije životne dobi (EORA) razlikuje se od reumatoidnog artritisa mlađe životne dobi (YORA). U EORI-i češće su zahvaćeni veliki zglobovi u početku bolesti, prisutniji su opći simptomi kao što su umor, vrućica i gubitak tjelesne mase, a serološki testovi na reumatoidni čimbenik (RF) i protutijela na ciklički citrulinirani peptid (ACPA) manje su pozitivni u odnosu na bolesnike sa YORA-om. U starijih bolesnika s reumatoidnim artritisom učestalije se javljaju komorbiditeti te posljedična primjena polifarmacije. Navedeni čimbenici otežavaju liječenje, a u liječenju se koriste nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) za simptomatsko smanjenje boli i otekline, glukokortikoidi za premoštavanje perioda dok DMARD-ovi ne pokažu svoj klinički utjecaj te DMARD-ovi od kojih se najvažniji metotreksat primjenjuje u nižoj dozi nego u pacijenata mlađe životne dobi. Ukoliko navedena terapija nije polučila uspjeh primjenjuje se biološka terapija, od čega se najčešće koriste inhibitori TNF-alfa i inhibitori IL-6.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem svojim roditeljima Danku i Snježani te sestri Sari i bratu Lovri na neizmjerne ljubavi, podršci i savjetima koje mi uvijek pružaju.

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Porinu Periću na pomoći i stručnim savjetima prilikom izrade moga diplomskog rada.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima i kolegama koji su cijelo vrijeme bili uz mene i uljepšali mi dane studiranja.



## LITERATURA

1. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician*. rujanj 2010.;39(9):626–8.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 25. rujanj 2010.;376(9746):1094–108.
3. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. travanj 2018.;32(2):174–87.
4. van Schaardenburg D, Breedveld FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. lipanj 1994.;23(6):367–78.
5. Perić P, Sirovec D, Laktašić Žerjavić N. Reumatoidni artritis starije životne dobi. *Medix*. 2021.;147/148:98–108.
6. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*. 27. travanj 2018.;6(1):15.
7. Ravlić-Gulan Jagoda, Novak Srđan, Gulan Gordan. Patogenetski mehanizmi u reumatoidnom artritisu. :403.-413.
8. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. lipanj 2007.;7(6):429–42.
9. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2020.;110:102400.
10. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 15. rujanj 2001.;358(9285):903–11.
11. Tan TC, Gao X, Thong BYH, Leong KP, Lian TY, Law WG, i ostali. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis*. lipanj 2017.;20(6):737–45.
12. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost JJ, Ristori JM. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. srpanj 2010.;77(4):290–6.
13. Villa-Blanco JI, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging*. 2009.;26(9):739–50.
14. Ralston H. Stuart, Penman D. Ian, Strachan W. J. Mark, Hobson P. Richard. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23rd izd. ELSEVIER; 2018. 1021.-1026.
15. Vrhovac Božidar, Jakšić Branimir, Reiner Željko, Vucelić Boris. *Interna medicina*. Ljevak; 2008. 1371.-1378.

16. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol. svibanj* 1998.;27 Suppl 1:S18-24.
17. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev. travanj* 2021.;20(4):102776.
18. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care. lipanj* 2018.;45(2):237–55.
19. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol Venereol. travanj* 2018.;153(2):243–55.
20. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging. 2005.;22(10):809–22.*
21. Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid arthritis. *Clin Geriatr Med. kolovoz* 2005.;21(3):513–25, vi.
22. Majithia V, Peel C, Geraci SA. Rheumatoid arthritis in elderly patients. *Geriatrics. rujan* 2009.;64(9):22–8.
23. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev. lipanj* 2020.;19(6):102528.
24. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, i ostali. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J. listopad* 2013.;166(4):622-628.e1.
25. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med. veljača* 2017.;27(2):136–40.
26. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *European Respiratory Review [Internet]. 2021.;30(160). Dostupno na: <https://err.ersjournals.com/content/30/160/210011>*
27. Messina R, Guggino G, Benfante A, Scichilone N. Interstitial Lung Disease in Elderly Rheumatoid Arthritis Patients. *Drugs Aging. siječanj* 2020.;37(1):11–8.
28. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed. 11. svibanj* 2020.;91(2):274–96.
29. Andrews JS, Trupin L, Wysham KD, Hough CL, Yelin EH, Katz PP. The Impact of Frailty on Changes in Physical Function and Disease Activity Among Adults With Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol. kolovoz* 2019.;1(6):366–72.
30. Chen YM, Chen LK, Lan JL, Chen DY. Geriatric syndromes in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology. kolovoz* 2009.;48(10):1261–4.
31. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells. 03. travanj* 2020.;9(4).

32. Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, i ostali.  
Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. J Immunol. 01. kolovoz 1999.;163(3):1521-8.

## **ŽIVOTOPIS**

Zovem se Anja Puščenik. Rođena sam 17.04.1997. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u Oroslavju 2012. godine, a srednjoškolsko u Općoj gimnaziji Antuna Gustava Matoša u Zaboku 2016. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2016. godine te redovito polažem ispite. U slobodno vrijeme nastojim živjeti aktivnim načinom života i redovito vježbam. Aktivno se služim engleskim jezikom.