

# Usporedba različitih klasifikacijskih kriterija za sistemski tip juvenilnog idiopatskog artritisa

---

Šagud, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:728531>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Dora Šagud**

**Usporedba različitih klasifikacijskih kriterija za  
sistemski tip juvenilnog idiopatskog artritisa**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju pod vodstvom prof. dr. sc. Marije Jelušić, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

|          |  |
|----------|--|
| ACR      | Američko reumatološko društvo<br>engl. <i>American College of Rheumatology</i>   |
| ALT      | alanin aminotransferaza  |
| ANA      | antinuklearna protutijela  |
| AST      | aspartat aminotransferaza  |
| bDMARDs  | biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest<br>engl. <i>biologic antirheumatic disease modifying drugs</i>                                |
| CRP      | C reaktivni protein  |
| csDMARDs | konvencionalni sintetički antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest<br>engl. <i>conventional synthetic antirheumatic disease modifying drugs</i> |
| GGT      | gama-glutamil transferaza  |
| GWAS     | studije cjelogenomskih asocijacija<br>engl. <i>genome wide association studies</i>   |
| HLA-B27  | humani leukocitni antigen B-27   |
| ILAR     | Međunarodna liga reumatoloških udruženja<br>engl. <i>International League of Associations for Rheumatology</i>   |
| IL-1     | interleukin 1  |
| IL-6     | interleukin 6  |
| IL-18    | interleukin 18   |
| IVIG     | intravenski imunoglobulini   |
| JIA      | juvenilni idiopatski artritis  |
| KBC      | Klinički-bolnički centar   |
| KKS      | kompletna krvna slika  |
| LDH      | laktat dehidrogenaza   |
| MAS      | sindrom aktivacije makrofaga   |
| MHC      | glavni kompleks tkivne podudarnosti<br>engl. <i>Major histocompatibility complex</i>   |
| MR       | magnetska rezonancija  |

|               |   |
|---------------|---|
| NSAIDs        | nesteroidni protuupalni lijekovi<br>engl. <i>non-steroidal antiinflammatory drugs</i>   |
| PRINTO        | Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji<br>engl. <i>Pediatric Rheumatology International Trials Organization</i> |
| RF            | reumatoidni čimbenik  |
| RTG           | rendgen   |
| SE            | sedimentacija eritrocita  |
| sJIA          | sistemska juvenilni idiopatski artritis   |
| SNPs          | mononukleotidni polimorfizmi<br>engl. <i>single nucleotide polymorphisms</i>  |
| TNFi          | inhibitor čimbenika tumorske nekroze<br>engl. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i>  |
| TNF- $\alpha$ | čimbenik tumorske nekroze alfa<br>engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i>  |
| UZV           | ultrazvuk   |

# Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. SAŽETAK.....                                     |    |
| 2. SUMMARY .....                                    |    |
| 3. UVOD .....                                       | 1  |
| 3.1 SISTEMSKI JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS.....    | 1  |
| 3.1.1 Etiologija i patogeneza .....                 | 1  |
| 3.1.2 Klinička slika.....                           | 2  |
| 3.1.3 Dijagnoza .....                               | 3  |
| 3.1.4 Diferencijalna dijagnoza .....                | 4  |
| 3.1.5 Liječenje.....                                | 4  |
| 3.2 KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI .....                 | 9  |
| 3.2.1 ILAR klasifikacijski kriteriji.....           | 9  |
| 3.2.2 Yamaguchijevi klasifikacijski kriteriji ..... | 10 |
| 3.2.3 PRINTO klasifikacijski kriteriji .....        | 11 |
| 3.3 SINDROM AKTIVACIJE MAKROFAGA .....              | 14 |
| 4. CILJEVI RADA.....                                | 16 |
| 5. METODE I ISPITANICI .....                        | 17 |
| 6. REZULTATI.....                                   | 18 |
| 7. RASPRAVA.....                                    | 22 |
| 8. ZAKLJUČAK.....                                   | 24 |
| 9. ZAHVALE .....                                    | 25 |
| 10. LITERATURA.....                                 | 26 |
| 11. ŽIVOTOPIS.....                                  | 30 |

# 1. SAŽETAK

## Usporedba različitih klasifikacijskih kriterija za sistemski tip juvenilnog idiopatskog artritisa, Dora Šagud

**Uvod:** Sistemski tip juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) je bolest složene patogeneze s elementima autoinflamatorne i autoimunosti. Bolest obilježavaju sistemski znakovi i simptomi upale uz artritis koji se često javlja kasnije u tijeku bolesti. Životno ugrožavajuća komplikacija ove bolesti koja nastaje u 10% bolesnika je sindrom aktivacije makrofaga (MAS). Cilj ovog istraživanja jest usporediti različite klasifikacijske kriterije za postavljanje dijagnoze sJIA-e i prikazati klinička obilježja ispitanika.

**Metode i ispitanici:** U ovo istraživanje uključeno je 60 ispitanika u dobi 1-18 godina kojima je postavljena dijagnoza sJIA-e 2001.-2022. prema ILAR i PRINTO klasifikaciji u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske, KBC-a Zagreb. Podaci su prikazani deskriptivno, a razlike između varijabli su analizirane pomoću Fisherovog egzaktnog testa i Mann Whitney U testa.

**Rezultati:** Dijagnoza sJIA-e postavljena je kod 60 ispitanika, 38 dječaka i 22 djevojčice, prosječne dobi pri dijagnozi od 9,3 godine. Dijagnoza je po ILAR klasifikaciji postavljena kod 43 ispitanika (71,7%), po Yamaguchijevoj klasifikaciji kod 57 ispitanika (95,0%), po PRINTO klasifikaciji kod 56 ispitanika (93,3%). 22 su ispitanika razvila relaps (36,7%), a 9 ih je razvilo MAS (15,0%). Ispitanici koji su razvili MAS češće su liječeni biološkom terapijom ( $p=0,005$ ). Također su imali povišen feritin ( $p<0,001$ ), AST ( $p<0,001$ ), LDH ( $p<0,001$ ), trigliceride ( $p=0,003$ ) i snižen hemoglobin ( $p=0,068$ ) i fibrinogen ( $p=0,002$ ). Pulsnu glukokortikoidnu terapiju je primilo 43 ispitanika (71,7%). Terapiju metotreksatom je primio 31 ispitanik (51,7%). Imunosupresivnu terapiju je primilo 6 ispitanika (10%). Terapiju IVIG-ma je primilo 9 ispitanika (15%). Biološku terapiju je primilo 15 ispitanika (25%).

**Zaključak:** Uspoređujući klasifikacijske kriterije za sJIA-u utvrdili smo razliku u broju bolesnika koji bi zadovoljili kriterije za dijagnozu bolesti što ponajprije proizlazi od artritisa koji je neophodan kriterij u ILAR-ovoj, ali ne i u Yamaguchijevoj i PRINTO-ovoj klasifikaciji. Primjena potonjih kriterija omogućuje postavljanje dijagnoze u početnoj fazi bolesti kod prevladavajućih sistemskih autoinflamatornih obilježja što pruža više terapijskih mogućnosti.

**Ključne riječi:** Sistemski juvenilni idiopatski artritis, Sindrom aktivacije makrofaga, klasifikacija, djeca

## 2.SUMMARY

### Comparison of different classification criteria for systemic type of Juvenile idiopathic arthritis, Dora Šagud

**Uvod:** Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is an autoinflammatory and autoimmune disease. Patients present with both extraarticular symptoms and arthritis. Arthritis often occurs later in the disease course. Macrophage activation syndrome (MAS) is a life-threatening complication in sJIA, occurring in 10% of patients. The aim of this study was to compare different classification criteria for sJIA and to present clinical findings.

**Methods:** This study included 60 patients who were 1-18 years old and were treated for sJIA at Referral centre for paediatric and adolescent rheumatology at the University Hospital Zagreb, 2001-2022. Descriptive data analysis was used for statistical analysis. Fisher's exact test and Mann Whitney's U test were applied.

**Results:** 60 patients were diagnosed with sJIA, 38 boys and 22 girls for whom the average age at diagnosis was 9,3 years old. According to ILAR classification 43 patients were diagnosed with sJIA (71,7%). According to Yamaguchi classification 57 patients were diagnosed with sJIA (95,0%). According to PRINTO classification 56 patients were diagnosed with sJIA (93,3%). Relapse was developed by 22 patients (36,7%) and MAS was developed by 9 (15,0%) patients. Patients who developed MAS were often treated with biologic therapy ( $p=0,005$ ) and have had increased ferritin ( $p<0,001$ ), AST ( $p<0,001$ ), LDH ( $p<0,001$ ) and triglyceride ( $p=0,003$ ) values. They also have had decreased haemoglobin ( $p=0,068$ ) and fibrinogen ( $p=0,002$ ) values. 43 patients have received pulse doses of glucocorticoids (71,7%). 31 patients have received methotrexate (51,7%). 6 patients have received immunosuppressants (10%). 9 patients have received intravenous immunoglobulins (15%). 15 patients have received biologic therapy (25%).

**Conclusion:** While comparing the three classifications we discovered that different number of patients can be diagnosed according to different classifications. Smaller number of patients were diagnosed with sJIA according to ILAR classification because arthritis is an obligatory criterion in this classification but isn't in the other two. Hence, the application of PRINTO and Yamaguchi criteria brings about earlier diagnosis and better treatment options for sJIA.

Key words: Systemic juvenile idiopathic arthritis. Macrophage activation syndrome, children



## 3. UVOD

### 3.1 SISTEMSKI JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

Sistemska juvenilni idiopatski artritis (sJIA) pripada skupini juvenilnih idiopatskih artritisa (JIA). Na području Sjeverne Amerike i Europe od sistemskog tipa boluje 5-15% djece s JIA-om. Podjednaka je učestalost bolesti u djevojčica i dječaka, najčešće u dobi između druge i treće godine života (1,2). Bolest obilježavaju sistemski znakovi i simptomi upale uz artritis, koji se može javiti i nakon nekoliko tjedana, mjeseci ili čak godina (2). Bolest se ponekad inicijalno prezentira sindromom aktivacije makrofaga (engl. MAS, *macrophage activation syndrome*) koji je najozbiljnija komplikacija navedene bolesti (3).

#### 3.1.1 Etiologija i patogeneza

Etiologija sJIA-e sadržana je u samom nazivu bolesti. Pridjev „idiopatski“ potječe od grčkih riječi *idios* i *pathos* koje označavaju bolest nepoznatog uzroka. Smatra se da pojedinac s određenom genetskom predispozicijom i izloženošću određenim okolišnim čimbenicima može razviti bolest (4). Genetska predispozicija uključuje mutacije mnogobrojnih gena od kojih svaki zasebno malo pridonosi razvoju bolesti, a svi zajedno značajno utječu na razvoj bolesti (5). Genetskim istraživanjima koja primjenjuju metodu studija cjelogenomskih asocijacija (engl. GWAS, *genome wide association studies*) nađeno je 25 lokusa koji su povezani s rizikom za nastanak sJIA-e. Različiti mononukleotidni polimorfizmi (engl. SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) navedenih lokusa objašnjavaju razliku u incidenciji, kliničkoj slici i odgovoru na terapiju kod pojedinih bolesnika. Nađena su dva lokusa u genomu koji imaju najsnažniju povezanost s razvojem sJIA-e. Ti su lokusi: regija glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (engl. MHC, *major histocompatibility complex*) klase II na kromosomu 6 i lokus 1p36.32 koji zasada ima nepoznatu funkciju. Za većinu ostalih 23 lokusa smatra se da kodiraju za molekule koje sudjeluju u regulaciji mehanizma prirodene imunosti stoga se sJIA smatra dominantno

autoinflamatornom bolesti (6). Autoinflamatorne bolesti su stanja koja nastaju zbog trajne aktivacije stanica prirodene imunosti u odsutnosti patogena ili autoantigena (2).

Citokini koji sudjeluju u upali su interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) i S100 proteini. U patogenezi također sudjeluje aktivacija inflamiasoma (3,7,8). Patofiziološki dolazi do pojačane aktivacije multiproteinskog kompleksa (NLRP3 inflamiasoma) koji aktivira enzim kaspazu-1. Kaspaza-1 aktivira proupalne citokine IL-1 i IL-18 koji se vežu na svoje receptore na monocitima i aktiviraju transkripcijski faktor NF $\kappa$ B. Također, transkripcijski faktor NF $\kappa$ B također aktiviraju S100 proteini koje luče monociti i neutrofili. NF $\kappa$ B aktivira ekspresiju gena za proupalne citokine: IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  te oni dovode do sistemskih znakova upale (6). Inhibicija djelovanja IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  pokazala se učinkovitom terapijom za sJIA-a (9). Shimizu i suradnici su podijelili bolesnike sa sJIA-om na dva podtipa ovisno o dominantnom citokinu. Bolesnici s IL-6 dominantnim tipom predmnijevaju razvitku poliartritisu, a bolesnici s IL-18 dominantnim tipom imaju povećan rizik za razvoj MAS-a (10). Jelušić i suradnici su svojim istraživanjem dokazali da bolesnici sa sJIA-om imaju povećane razine IL-18 u serumu u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika i bolesnike s drugim tipovima JIA-a, ne samo u aktivnoj, već i u inaktivnoj fazi bolesti (11). Porast broja znanstvenih dokaza koji upućuju na važnu ulogu IL-18 u patofiziologiji sJIA-a dovode do novih terapijskih mogućnosti. Daljnjim kliničkim istraživanjima na tom području se pokušava dokazati učinkovitost rekombinantnog IL-18 vezajućeg proteina (engl. recombinant IL-18BP, *recombinant interleukin-18 binding protein*) u terapiji sJIA-a (12).

Okolišni čimbenici za koje se smatra da bi mogli utjecati na razvoj bolesti su infekcije, zbog sezonske pojave (13). Dosadašnjim istraživanjima nije pronađena povezanost sa cijepljenjem, a smatra se da dojenje ima protektivni učinak na razvoj bolesti (14–16).

### 3.1.2 Klinička slika

Bolesnici se prezentiraju s remitentnom ili intermitentnom vrućicom i eritematoznim osipom koji je izraženiji u vrijeme febriliteta. Osip je svjetloružičaste boje (boje lososa), mrljasti ili makulopapulozni (makule promjera 2-5 mm), eritematozni, ne svrbi, brzo se povlači i pritom ne ostavlja rezidualne promjene na koži (Slika 1.). Zahvaća vrat, proksimalne dijelove

ekstremiteta i trup, često migrira i gušći je na koži u području upaljenih zglobova (1,2). Kod bolesnika su u početku bolesti najizraženiji teški opći simptomi. Najčešći simptomi s kojima se bolesnici prezentiraju su: umor, klonulost, gubitak teka i tjelesne težine, anemija, abdominalna bol i artralgijske (2,3). Klinički znakovi, uz već spomenuti osip i vrućicu, koje uočavamo na kliničkom pregledu bolesnika sa sJIA-om su: artritis, splenomegalija, hepatomegalija, limfadenopatija i serozitis (pleuritis, perikarditis i peritonitis). Pri pregledu bolesnika ne moraju biti prisutni svi navedeni klinički znakovi. Zbog težine općih simptoma često su simptomi artritisa prikriveni (2). Najčešće uvećani limfni čvorovi su: cervikalni, aksilarni ili ingvinalni. Oni su simetrično povećani, tvrdi, pomični i nisu bolni. Artritis je najčešće simetričan i poliartikularan. Peritonitis je najrjeđi oblik serozitisa u sklopu ove bolesti (1).



Slika 1. Osip u sJIA-u (preuzeto iz Arhive prof. Jelušić)

### 3.1.3 Dijagnoza

Dijagnoza se sJIA-e temelji na anamnezi, kliničkom pregledu, laboratorijskim nalazima i radiološkim pretragama. Anamnestički je najbitnije ispitati postojanost i razvoj općih simptoma. Klinički pregled mora obuhvaćati status glave i vrata, srca, pluća, abdomena, ekstremiteta i palpaciju limfnih čvorova radi pronalaženja kliničkih znakova karakterističnih za sJIA-u i isključenja diferencijalnih dijagnoza. U kliničkom pregledu bitno je obratiti pozornost na pregled zglobova. Promjene koje tražimo na zglobovima su otekline, toplina, crvenilo, bol,

smanjen opseg pokreta (lat. *tumor, calor, dolor, functio laesa*) (1). Od laboratorijskih nalaza inicijalno se radi kompletna krvna slika (KKS), sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i feritin. U KKS-u očekujemo smanjenu vrijednost hemoglobina, a povišene vrijednosti leukocita i trombocita. Očekujemo povišene vrijednosti SE, CRP-a i feritina. Takvi nalazi odgovaraju upali (2,6). Povišene su i koncentracije IL-1, IL-6 i IL-18 (6). Daljnji korak podrazumijeva uzimanje urina i ostalih bakterijskih uzoraka radi isključivanja infektivnih uzroka bolesti. Nakon isključenja infekcije radi se elektroforeza proteina i imunoelektroforeza kod kojih očekujemo -A/G inverziju i povišene vrijednosti  $\gamma$ -globulina. Kako bismo isključili druge reumatološke bolesti potrebno je odrediti reumatoidni čimbenik (RF) i antinuklearna protutijela (ANA) čije vrijednosti očekujemo da su negativne (2). Međutim, istraživanja su pokazala da bolesnici sa sJIA-om napredovanjem bolesti mogu razviti pozitivan RF i ANA što ukazuje na progresiju bolesti prema autoimunosnom fenotipu (6,17). Radiološke pretrage koje se koriste u dijagnostici i praćenju artritisa su ultrazvuk (UZV) i magnetska rezonancija (MR) zahvaćenih zglobova, dok se rendgen (RTG) u današnje vrijeme u djece rijetko koristi (18).

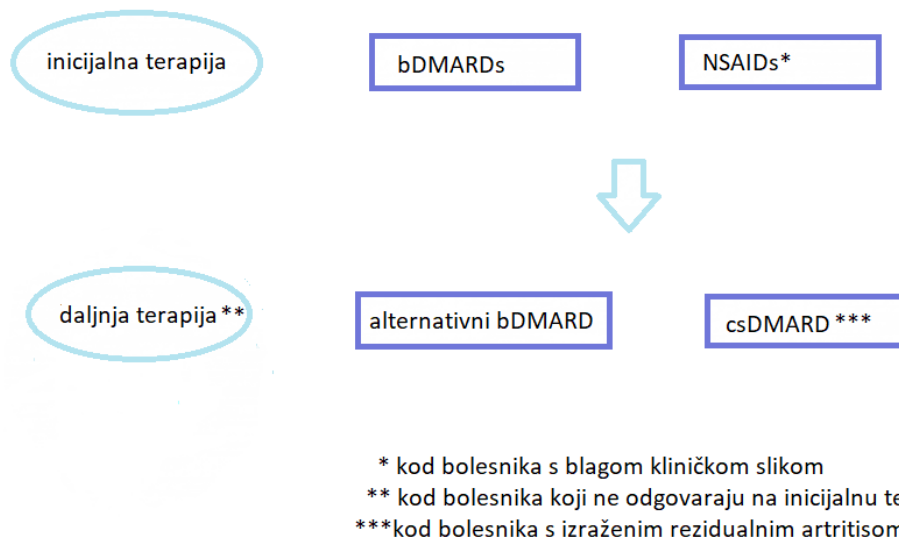
#### 3.1.4 Diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza sJIA-a je klinička i temelji se na isključenju bolesti s kojima dijeli kliničku sliku. To ponajviše vrijedi za sJIA-u koja se prezentira s isključivo izvanzglobnim simptomima i kliničkim znakovima, bez artritisa. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća: infektivne bolesti (sepsa, bakterijski endokarditis, virusne infekcije), maligne bolesti (leukemija, limfom, neuroblastom), reumatsku vrućicu, bolesti vezivnog tkiva (sistemska eritemna lupus, Kawasakijska bolest, sistemska vaskulitisa), upalne bolesti crijeva, sarkoidozu, autoinflamatorne sindrome (1,2,6).

#### 3.1.5 Liječenje

Najnovije smjernice za liječenje sJIA-e objavilo je Američko reumatološko društvo (engl. ACR, *American College of Rheumatology*) 2021. Smjernice za liječenje su podijeljene u dvije

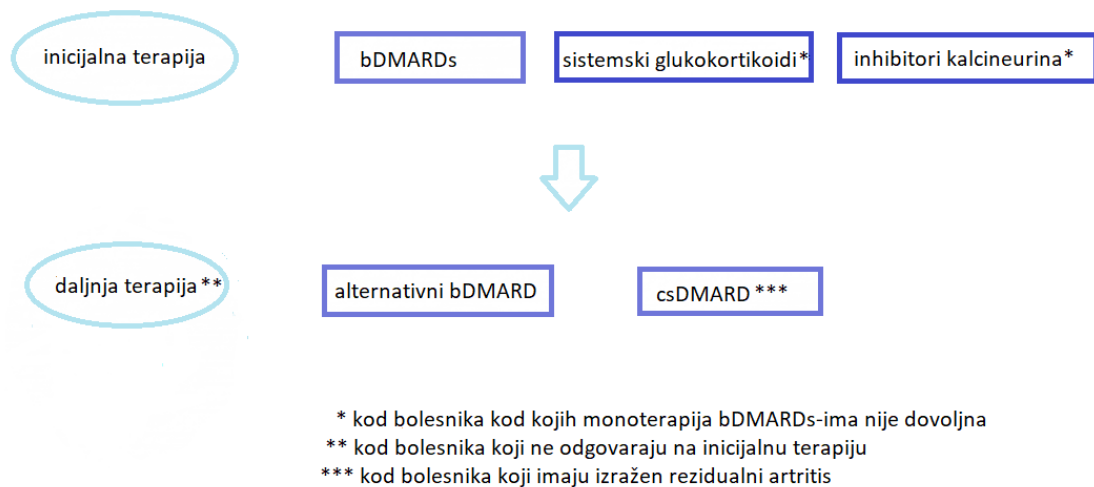
kategorije: liječenje sJIA-e bez MAS-a i liječenje sJIA-e s MAS-om. Inicijalna terapija za liječenje sJIA-e bez MAS-a su biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. bDMARDs, *Biologic disease-modifying antirheumatic drugs*) (9). Toj skupini pripadaju IL-1 i IL-6 inhibitori. Korištenje biološke terapije rezultiralo je smanjenjem glukokortikoidne terapije i njenih nuspojava (19–21). Inicijalna terapija kod bolesnika bez MAS-a koji nemaju tešku kliničku sliku su nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. NSAIDs, *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Eskalacija daljnje terapije ovisi o kliničkoj slici (9,22). Naglašeni sistemski simptomi i razvoj MAS-a zahtijevaju drugačije liječenje od sJIA-e kojem u kliničkoj slici prednjači artritis (2). Sistemski glukokortikoidi nisu preporučeni kao inicijalna terapija u bolesnika bez MAS-a, ali ponekad ih je potrebno uvesti u slučajevima kada biološka terapija nije odmah dostupna. Tada je preporučeno minimalizirati dozu i trajanje terapije na najmanju učinkovitu (9). Primjena konvencionalnih sintetičkih antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. csDMARDs, *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) nije preporučena kod bolesnika bez MAS-a. Dokazano je da oni ne suzbijaju sistemske simptome pa je uz njih potrebno primjenjivati i terapiju glukokortikoidima (23). Korištenje csDMARDs uz bDMARDs je opravdano kod bolesnika s izraženim artritisom (9). Bolesnicima koji ne odgovaraju na inicijalnu terapiju glukokortikoidima ili NSAID preporučeno je uvesti bDMARD. Također, bolesnicima koji ne odgovaraju na inicijalnu terapijom bDMARD-om dat ćemo alternativan bDMARD (onaj koji nisu inicijalno primili). Ako je nakon inicijalnog liječenja ostao rezidualni artritis u terapiju se može dodati csDMARD, abatacept ili inhibitor čimbenika tumorske nekroze (engl. TNFi, *tumor necrosis factor inhibitor*) (9).



bDMARDs- biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, NSAIDs- nesteroidni protuupalni lijekovi, csDMARDs- konvencionalni sintetički antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

Slika 2. Liječenje bolesnika sa sJIA-om bez MAS-a

Inicijalna terapija kod liječenja sJIA-e s MAS-om su bDMARDs i/ili sistemski glukokortikoidi. Monoterapija bDMARDs-ima ponekad nije učinkovita te je potrebno dodati glukokortikoide i inhibitore kalcineurina (24,25). Daljnja terapija za bolesnike s MAS-om kod kojih zaostaje rezidualni artritis je promjena lijeka unutar skupine bDMARDs-a ili dodatak csDMARD-a u terapiju (9).



bDMARDs- biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, csDMARDs- konvencionalni sintetički antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

Slika 3. Liječenje bolesnika sa sJIA-om s MAS-om

Prema smjernicama ACR-a iz 2021. terapiju se preporuča ukinuti kada se bolesnika dovede u inaktivnu fazu bolesti. Međutim, u literaturi nije navedeno koliko vremena treba proći od prelaska bolesti u inaktivnu fazu do ukidanja lijekova. Svakako se preporuča što ranije ukidanje glukokortikoidne terapije zbog njenog negativnog utjecaja na dječje kosti i rast (9).

U tablici 1. dan je prikaz lijekova koji se u svakodnevnom radu koriste u liječenju sJIA-e.

Tablica 1. Lijekovi koji se koriste u liječenju sJIA-e (6)

| SKUPINA                   | PREDSTAVNIK            | MEHANIZAM DJELOVANJA                           |
|---------------------------|------------------------|--|
| bDMARDs                   | Anakinra               | inhibicija IL-1                                |
|                           | Kanakinumab            | inhibicija IL-1 $\beta$                        |
|                           | Tocilizumab            | inhibicija IL-6                                |
| csDMARDs                  | Metotreksat            | antagonist folne kiseline                      |
| NSAIDs                    | Ibuprofen              | inhibicija cikloooksigenaze                    |
| glukokortikoidi           | Metilprednizolon       | protuupalno djelovanje                         |
| selektivni imunosupresivi | Abatacept              | inhibicija puta kostimulacije T-limfocita      |
| inhibitor kalcineurina    | Ciklosporin            | inhibicija proizvodnje i oslobađanja limfokina |
| TNFi                      | Adalimumab, Etanercept | inhibicija TNF- $\alpha$                       |

bDMARDs- biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, csDMARDs- konvencionalni sintetički antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, NSAIDs- nesteroidni protuupalni lijekovi, TNFi- inhibitori čimbenika tumorske nekroze, IL-1- interleukin 1, IL-1 $\beta$ - interleukin 1 beta, IL-6- interleukin 6, TNF- $\alpha$ - čimbenik tumorske nekroze alfa



## 3.2 KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI

Prve klasifikacijske kriterije za artritis u dječjoj dobi su objavili ACR-i pod nazivom juvenilni reumatoidni artritis (engl. JRA, *juvenile rheumatoid arthritis* ) i Europska liga protiv reumatizma (engl. EULAR, *European League Against Rheumatism* ) pod nazivom juvenilni kronični artritis (engl. JCA, *juvenile chronic arthritis* ) 1970-ih godina (26,27). Trenutna važeća klasifikacija je klasifikacija po Međunarodnoj ligi reumatoloških udruženja (ILAR, engl. *International League of Associations for Rheumatology*) koja je objavljena 1994. a revidirana je 1997. i 2001. godine. Prema definiciji koju je postavio ILAR iz 1995. JIA je „kronični artritis nepoznatog podrijetla koji se javlja prije 16-te godine“. JIA obuhvaća 7 kategorija međusobno isključivih kliničkih entiteta: sJIA, oligoartritis, RF pozitivni poliartritis, RF negativni poliartritis, psorijatični artritis, artritis povezan s entezitisom i ostali (nediferencirani) artritis (28).

### 3.2.1 ILAR klasifikacijski kriteriji

Klasifikacijski kriteriji za sJIA-u prema ILAR-u, nakon druge revizije (Edmonton, 2001.), obuhvaćaju artritis jednog ili više zglobova uz prethodnu vrućicu koja traje barem tri dana i raste do ili više od 39°C i spušta se na manje ili jednako 37°C u trajanju od najmanje dva tjedna (Tablica 2.). Navedena su dva glavna kriterija kojima treba biti pridružen barem jedan od sporednih: prolazan eritematozni osip, generalizirano povećanje limfnih čvorova, hepatomegalija i/ili splenomegalija, serozitis. Također, postoje isključni kriteriji koji isključuju ostale kategorije JIA-e. Isključni kriteriji su sljedeći: pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza na psorijazu u prvom koljenu, pojava artritisa kod dječaka nakon 6. godine s pozitivnim humanim leukocitnim antigenom B27 ( HLA-B27), ankilozantni spondilitis, artritis pridružen entezitisu, sakroileitis s upalnim crijevnim bolestima, Reiterov sindrom, ili akutni prednji uveitis ili pozitivna obiteljska anamneza na jednu od ovih bolesti u prvom koljenu, pozitivan RF u najmanje dva mjerenja u razmaku od tri mjeseca (29).

U približno 10% bolesnika u početku bolesti prevladavaju sistemski simptomi i znakovi, a artritis se razvije tek naknadno, nakon nekoliko tjedana, mjeseci ili godina (2). Stoga se kod nekolicine djece prema ILAR-ovoj klasifikaciji dijagnoza postavlja sa zakašnjenjem jer ona definira artritis kao neizostavni kriterij za postavljanje dijagnoze sJIA-e.

### 3.2.2 Yamaguchijevi klasifikacijski kriteriji

Stillova bolest s početkom u odrasloj dobi (engl. AOSD, r*Adult onset Still's disease*) se prema nekim autorima smatra istovjetnom sJIA-i zbog sličnosti kliničke slike u pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Zbog tog zapažanja pojavila se ideja da se klasifikacijski kriteriji koji se koriste za dijagnozu AOSD-a mogu primjenjivati i u dijagnosticiranju Stilove bolesti u djece (30).

Klasifikacijski kriteriji za AOSD su japanski Yamaguchijevi kriteriji (Tablica 2.). Postoje četiri glavna kriterija: vrućica jednaka ili veća od 39°C koja traje najmanje jedan tjedan, artralgiya ili artritis koji traje dva tjedna ili dulje, makulozni ili makulopapulozni osip boje lososa koji najčešće prekriva trup ili ekstremitete tijekom febrilnih epizoda, leukocitoza (jednako ili više od 10 000  $\mu$ L) s najmanje 80% granulocita. Sporedni kriteriji su sljedeći: grlobolja, limfadenopatija, hepatomegalija i/ili splenomegalija, poremećena funkcija jetre, negativni nalazi ANA-e i RF-a. Za postavljanje dijagnoze pacijent mora ispuniti najmanje pet kriterija od kojih dva kriterija moraju biti glavna, također je potrebno isključiti infektivne uzročnike, maligne bolesti i ostale reumatološke bolesti (31).

Yamaguchijevi klasifikacijski kriteriji nadilaze nedostatke ILAR-ove klasifikacije jer za postavljanje dijagnoze sJIA-e bolesnik ne treba ispunjavati kriterij artritisa. Stoga su se daljnji postupci u znanosti usmjerili na prilagođavanje Yamaguchijevih kriterija pedijatrijskoj populaciji (28).

### 3.2.3 PRINTO klasifikacijski kriteriji

Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji (PRINTO, engl. *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* ) 2019. je predložila reviziju i promjenu klasifikacijskih kriterija za navedene kliničke entitete. Promijenjena definicija juvenilnog idiopatskog artritisa glasi: grupa upalnih poremećaja koji započinju prije 18 godina i traje najmanje 6 tjedana. U novoj definiciji izostavljen je pojam artritisa zato što pacijenti koji boluju od sJIA-e po novoj klasifikaciji ne moraju imati artritis (28).

Klasifikacijski kriteriji za sJIA-u prema PRINTO-u uključuju vrućicu nepoznatog podrijetla koja raste do 39°C ili više i pada do 37°C ili niže između vrška febriliteta, traje najmanje 3 uzastopna dana i ponavlja se unutar najmanje dva tjedna. Vrućica mora biti praćena s dva glavna kriterija ili s jednim glavnim i dva sporedna kriterija. Glavni su kriteriji karakterističan osip i artritis. Sporedni su kriteriji: generalizirana limfadenopatija i/ili splenomegalija i/ili hepatomegalija, serozitis, artralgiya bez artritisa koja traje najmanje dva tjedna, leukocitoza ( $\geq 15000 \text{ mm}^3$ ) s neutrofilijom (Tablica 2.) (28).

Tablica 2. ILAR, PRINTO i Yamaguchijevi klasifikacijski kriteriji za sistemski JIA

| ILAR klasifikacijski kriteriji za sJIA-u   | PRINTO klasifikacijski kriteriji za sJIA-u   | Yamaguchijevi klasifikacijski kriteriji za AOSD   |
|--|--|---|
| <p>Glavni kriteriji:</p> <p>artritis jednog ili više zglobova uz prethodnu vrućicu koja traje barem 3 dana i raste na <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math> i spušta se na <math>\leq 37^{\circ}\text{C}</math> u trajanju od najmanje dva tjedna</p> | <p>vrućica nepoznatog podrijetla koja raste na <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math> i pada na <math>\leq 37^{\circ}\text{C}</math> između vrška febriliteta, traje najmanje 3 uzastopna dana i ponavlja se unutar najmanje dva tjedna</p> <p>Glavni kriteriji:</p> <p>1.eritematozni osip koji nije fiksiran i nestaje</p> <p>2.artritis</p> | <p>Glavni kriteriji:</p> <p>1.vrućica <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math> koja traje najmanje jedan tjedan</p> <p>2. artralgija ili artritis koji traje dva tjedna ili dulje</p> <p>3. makulozni ili makulopapulozni osip boje lososa koji najčešće prekriva trup ili ekstremitete tijekom febrilnih epizoda</p> <p>4. leukocitoza (<math>\geq 10\,000\ \mu\text{L}</math>) s najmanje 80% granulocita</p> |
| <p>Sporedni kriteriji:</p> <p>1.prolazan eritematozni osip</p> <p>2.generalizirano povećanje limfnih čvorova</p> <p>3.hepatomegalija i/ili splenomegalija</p> <p>4.serozitis</p>   | <p>Sporedni kriteriji:</p> <p>1.generalizirana limfadenopatija i/ili splenomegalija</p> <p>2.serozitis</p>   | <p>Sporedni kriteriji:</p> <p>1.grlobolja</p> <p>2.limfadenopatija</p> <p>3.hepatomegalija i/ili splenomegalija</p>   |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | 3.artralgija bez artritisa koja traje najmanje dva tjedna<br>4.leukocitoza ( $\geq 15000 \text{ mm}^3$ ) s neutrofilijom | 4.poremećena funkcija jetre (povišene koncentracije AST,ALT,LDH )<br>5. negativni nalazi ANA-a i RF-a |
| Isključni kriteriji:<br><br>1.pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza na psorijazu u prvom koljenu<br>2.pojava artritisa u dječaka nakon 6.godine s pozitivnim antigenom HLA-B27<br>3.ankilozantni spondilitis, artritis pridružen entezitisu, sakroileitis s upalnim crijevnim bolestima, Reiterov sindrom, ili akutni prednji uveitis, ili pozitivna obiteljska anamneza na jednu od ovih bolesti u prvom koljenu<br>4. pozitivan reumatoidni čimbenik u najmanje dva mjerenja u razmaku od tri mjeseca |  |   |

ILAR- Međunarodna liga reumatoloških udruženja, PRINTO- Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji, sJIA: sistemski juvenilni idiopatski artritis, AOSD- Stilova bolest s početkom u odrasloj dobi, HLA- humani leukocitni antigen, AST- aspartat aminotransferaza, ALT- alanin aminotransferaza, LDH-laktat dehidrogenaza, ANA- antinuklearna protutijela, RF- reumatoidni čimbenik

### 3.3 SINDROM AKTIVACIJE MAKROFAGA

MAS je najčešća komplikacija sJIA-e.. Smatra se da MAS nastaje u 10% bolesnika oboljelih od sJIA-e. Uzrokovan je prekomjernom aktivacijom imunskog sustava koja je neučinkovita i nesvrshodna (32). Prema nekih autorima čak 30-40% bolesnika sa sJIA-om razvije subklinički oblik (33,34). Najčešći klinički simptomi i znakovi su: kontinuirana visoka vrućica, hepatomegalija uz poremećaj jetrene funkcije, splenomegalija, poremećaj središnjeg živčanog sustava i krvarenje u kožu i sluznice (2). Kako se MAS svrstava u skupinu sekundarnih hemofagocitnih limfohistiocitoza, često u punktatu koštane srži pronalazimo makrofage koji fagocitiraju hematopoetičke stanice. Taj nalaz ne mora biti pozitivan u samom početku bolesti (32). Trenutna važeća klasifikacija za postavljanje dijagnoze MAS-a jest EULAR/ACR/PRINTO klasifikacija iz 2016. godine. Dijagnoza MAS-a se može postaviti kod bolesnika koji boluje od sJIA-e ili kod kojeg postoji sumnja na sJIA-u ako mu je feritin veći od 684 ng/mL i ako je ispunjeno najmanje dvoje od preostalih kriterija koji su navedeni u tablici 3. (35). Zbog visoke smrtnosti ovog poremećaja (20-30%) rana dijagnoza i liječenje su od velike važnosti jer uvelike utječu na ishod bolesti (36).

Tablica 3. Klasifikacijski kriteriji za sindrom aktivacije makrofaga (6)

|   |                            |
|---|----------------------------|
| Dijagnoza MAS-a postavlja se u febrilnog bolesnika s postavljenom ili suspektom dijagnozom sJIA-e u kojeg se laboratorijski nalazi ne mogu objasniti drugim stanjima kao što su istovremena autoimunosna trombocitopenija, infektivni hepatitis, visceralna lišmenijaza ili obiteljska hiperlipidemija. |                            |
| Feritin > 684 ng/mL + još barem 2 od sljedećih kriterija:   |                            |
| TROMBOCITI  | < 181 x 10 <sup>9</sup> /L |
| AST   | > 48 U/L                   |
| TRIGLICERIDI  | > 1,8 mmol/L               |
| FIBRINOGEN  | < 3,6 g/L                  |

MAS - sindrom aktivacije markofaga, AST- aspartat aminotransferaza

EULAR/ACR/PRINTO klasifikacija iz 2016. godine za MAS upotrebljava se u kliničkim istraživanjima za dijagnosticiranje MAS-a i za tu svrhu jest dostatna. Minoia i suradnici su 2019. objavili MAS/sJIA (MS) *score* čija je svrha rano otkrivanje MAS-a u svakodnevnoj praksi. MS *score* obuhvaća prisutnost aktivnog artritisa i krvarenja u kožu i sluznice, zahvaćenost središnjeg živčanog sustava (SŽS) te laboratorijske vrijednosti LDH, fibrinogena, feritina i broja trombocita. MS *score* se računa po sljedećoj jednadžbi:

$$\text{MS score} = \text{zahvaćenost SŽS-a} \times 2,44 + \text{krvarenje u kožu i sluznice} \times 1,54 + \text{artritis} \times (-1,30) \\ + \text{broj trombocita} \times (-0,003) + \text{LDH} \times 0,001 + \text{fibrinogen} \times (-0,004) + \text{feritin} \times 0,0001$$

Kod febrilnog bolesnika sa sJIA-om (ili suspektnim sJIA-om) može se postaviti dijagnoza MAS-a ako je MS score  $\geq (-2,1)$  (37).

## **4.CILJEVI RADA**

Cilj našeg istraživanja jest usporediti različite klasifikacijske kriterije za postavljanje dijagnoze sJIA-e i prikazati klinička obilježja ispitanika. Retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije ispitanika kojima je postavljena dijagnoza sJIA-e utvrdit ćemo kod koliko se ispitanika dijagnoza može postaviti po ILAR klasifikaciji, Yamaguchijevoj klasifikaciji i PRINTO klasifikaciji. Također ćemo ispitati koji su klasifikacijski kriteriji najzastupljeniji, kod koliko je ispitanika došlo do relapsa i koliko je ispitanika razvilo komplikaciju MAS-a.



## 5. METODE I ISPITANICI

U ovo istraživanje uključeno je 60 ispitanika u dobi od 1 do 18 godina kojima je postavljena dijagnoza sJIA -e od 2001. do 2022. godine prema ILAR i PRINTO klasifikaciji na Zavodu za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb.

Iz medicinske dokumentacije korišteni su demografski podaci spola i dobi prilikom dijagnoze. Korišteni su i podaci koji su vezani za kliničku sliku: razvitak relapsa i komplikacije MAS-a, febriliteta, artritisa, osipa koji je karakterističan za sJIA, generalizirane limfadenopatije, hepatomegalije, splenomegalije, perikarditisa, pleuritisa, peritonitisa, upale grla, disfunkcije jetre.

Od laboratorijskih nalaza korištene su vrijednosti: broj leukocita, broj neutrofila, broj trombocita, feritin, aspartat aminotranferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama-glutamil transferaza (GGT), laktat dehidrogenaza (LDH), trigliceridi, fibrinogen, ANA, RF.

Korišteni su i sljedeći podaci o terapiji. Koliko je ispitanika primalo navedenu terapiju: glukokortikoidi per os, metotreksat, biološka terapija, imunosupresivnu terapiju, intravenske imunoglobuline (IVIG) i pulsnu terapiju glukokortikoidima.

Dijagnoza MAS-a je postavljena prema klasifikacijskim kriterijima EULAR/ACR/PRINTO iz 2016.godine (35).

Podaci su statistički obrađeni u programima : Microsoft Excel i Jasp (engl. *Jeffreys's Amazing Statistics Program*). Podaci su prikazani deskriptivno, a razlike između varijabli su analizirane pomoću Fisherovog egzaktnog testa i Mann Whitney U testa. Statistički značajan rezultat testa je kada je p vrijednost manja od 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## 6.REZULTATI

Dijagnoza sJIA-e postavljena je kod 60 ispitanika, 38 dječaka i 22 djevojčice, prosječne dobi pri dijagnozi od 9,3 godine (Tablica 4.)

Tablica 4. Demografski podaci o ispitanicima

|  |           |
|--|-----------|
| Spol: M / Ž                                      | 38 / 22   |
| Dob prilikom dijagnoze: <i>mean</i> ±SD (godine) | 9,3 ± 5,7 |

M/Ž- muški spol / ženski spol, *mean*- prosječna dob, SD- standardna devijacija

Od 60 ispitanika dijagnoza je po ILAR klasifikaciji postavljena kod 43 ispitanika (71,7%). Yamaguchijeve klasifikacijske kriterije ispunilo je 57 ispitanika (95,0%). Klasifikacijske kriterije po PRINTO klasifikaciji zadovoljava 56 ispitanika (93,3%) (Tablica 5.) .

Svi su ispitanici razvili febrilitet (100%). Artritis je razvilo 44 ispitanika (73,3%), od njih 13 ih je razvilo poliartritis (21,7%). Artralgije je razvilo 40 ispitanika (66,7%). Osip je razvilo 55 ispitanika (91,7%). Generaliziranu limfadenopatiju je razvilo 12 ispitanika (20,0%) . Hepatomegaliju je razvilo 18 ispitanika (30,0%), a splenomegaliju 13 ispitanika (21,7%). Perikarditis je razvilo 3 ispitanika (5%). Serozitis je razvilo 6 ispitanika (10,0%). Perikarditis i pleuritis je razvilo 2 ispitanika, perikarditis, pleuritis i peritonitis je razvio jedan ispitanik, 3 su ispitanika razvila samo pleuritis. Leukocitozu s neutrofilijom prema PRINTO klasifikaciji je razvilo 31 ispitanika (51,7%), a prema Yamaguchijevoj klasifikaciji ju je razvilo 47 ispitanika (78,3%). Grlobolju je razvilo 27 ispitanika (45,0%), a poremećaj jetrene funkcije je razvilo 35 ispitanika (58,3%) (Tablica 5.).

Tablica 5. Podjela ispitanika po klasifikacijskim kriterijima

| <b>Kriteriji</b>   | <b>ILAR</b>   | <b>PRINTO</b> | <b>Yamaguchi</b> |
|--|---------------|---------------|------------------|
| <b>Glavni kriteriji</b>  |               |               |                  |
| vrućica  | 60 (100%)     | 60 (100%)     | 60 (100%)        |
| artritis   | 44 (73,3%)    | 44 (73,3%)    | 44 (73,3%)       |
| <b>Sporedni kriteriji</b>  |               |               |                  |
| osip   | 55 (91,7%)    | 55 (91,7%)*   | 55 (91,7%)*      |
| limfadenopatija  | 12 (20,0%)    | 12 (20,0%)    | 12 (20,0%)       |
| splenomegalija i/ili hepatomegalija  | 18 (30,0%)    | 18 (30,0%)    | 18 (30,0%)       |
| serozitis  | 6 (10,0%)     | 6 (10,0%)     | nije kriterij    |
| leukocitoza s neutrofilijom  | nije kriterij | 31 (51,7%)    | 47 (78,3%)*      |
| artralgija   | nije kriterij | 40 (66,7%)    | 40 (66,7%)*      |
| grlobolja  | nije kriterij | nije kriterij | 27 (45,0%)       |
| jetrena disfunkcija  | nije kriterij | nije kriterij | 35 (58,3%)       |
| <b>Ukupni broj ispitanika koji zadovoljavaju klasifikacijske kriterije</b> | 43 (71,7%)    | 56 (93,3%)    | 57 (95,0%)       |

ILAR- Međunarodna liga reumatoloških udruženja, PRINTO- Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji, \*glavni kriterij za klasifikaciju u čijem se stupcu nalazi

Od 60 ispitanika kod 22 ispitanika je došlo do relapsa bolesti (36,7%), a 9 ih je razvilo MAS (15,0%) (tablica 6.).

Tablica 6. Broj ispitanika koji su razvili relaps i sindrom aktivacije makrofaga

|        | Broj ispitanika |       |
|--------|-----------------|-------|
| Relaps | 22              | 36,7% |
| MAS    | 9               | 15,0% |

MAS- sindrom aktivacije makrofaga

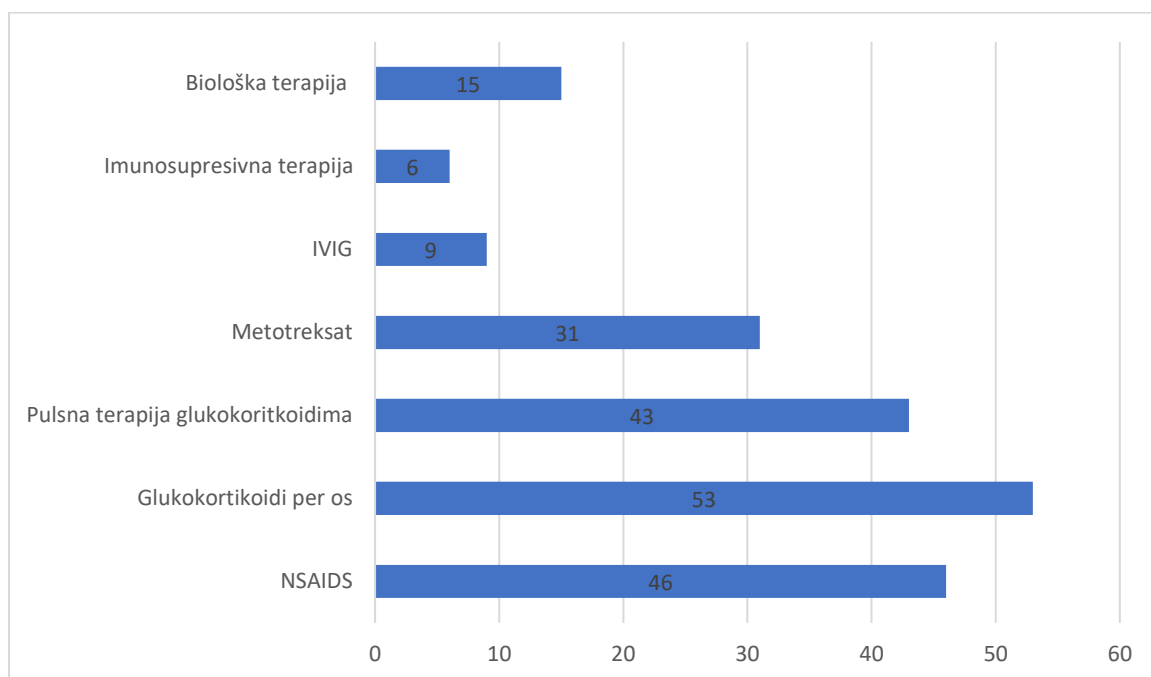
Ispitanici koji su razvili MAS su češće liječeni biološkom terapijom ( $p=0,005$ ). Također su imali povišen feritin ( $p<0,001$ ), AST ( $p<0,001$ ), LDH ( $p<0,001$ ), trigliceride ( $p=0,003$ ) i snižen hemoglobin ( $p=0,068$ ) i fibrinogen ( $p=0,002$ ) (tablica 7.).

Tablica 7. Laboratorijski nalazi ispitanika sa sJIA-om s obzirom na razvitak sindroma aktivacije makrofaga

| Parametar             | sJIA (n=51)         | sJIA s MAS-om (n=9)     | p-vrijednost         |
|-----------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| Feritin (ng/mL)       | 342,9 (44,8-8459,0) | 8000,0 (1002,1-20000,0) | < 0,001 <sup>a</sup> |
| AST (U/L)             | 28,5 (15,0-77,0)    | 70,0 (32,0-210,0)       | < 0,001 <sup>a</sup> |
| LDH (U/L)             | 285,5 (149,0-636,0) | 756,0 (247,0-5760,0)    | < 0,001 <sup>a</sup> |
| Trigliceridi (mmol/L) | 1,0 (0,5-3,2)       | 2,0 (1,3-5,9)           | 0,003 <sup>a</sup>   |
| Hemoglobin g/L        | 108,0 (73,0-135,0)  | 95,0 (81,0-136,0)       | 0,068 <sup>a</sup>   |
| Fibrinogen (g/L)      | 6,3 (2,6-8,9)       | 3,3 (1,1-6,8)           | 0,002 <sup>a</sup>   |
| Biološka terapija     | 9 (17,6%)           | 6 (66,7%)               | 0,005 <sup>b</sup>   |

sJIA- sistemski juvenilni idiopatski artritis, MAS- sindrom aktivacije makrofaga, AST- aspartat transaminaza, LDH- laktat dehidrogenaza, <sup>a</sup>Mann Whitney U test, <sup>b</sup>Fisherov egzaktni test, podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) i u postocima, statistička značajnost je postavljena na  $p<0,05$

Od 60 ispitanika 46 ih je primilo terapiju NSAIDs-ima (76,7%), 53 ispitanika je primilo glukokortikoidnu terapiju per os (88,3%), a 43 ispitanika je primilo pulsnu glukokortikoidnu terapiju (71,7%). Terapiju metotreksatom je primio 31 ispitanik (51,7%). Imunosupresivnu terapiju je primilo 6 ispitanika (10%), troje je ispitanika primilo ciklosporin (5%), 1 je ispitanik primio azatioprin (1,6%), 1 je ispitanik primio ciklosporin i etopozid (1,6%) i 1 je ispitanik primio ciklofosamid i azatioprin (1,6%). Terapiju IVIG-ma je primilo 9 ispitanika (15%). Biološku terapiju je primilo 15 ispitanika (25%). Tocilizumab je najčešće korištena biološka terapija, primilo ju je 11 ispitanika (18,3%), anakinru je primilo 7 ispitanika (11,7%) i kanakinumab je primilo 3 ispitanika (5%). Neki su ispitanici primili više lijekova iz iste skupine i iz različitih skupina (slika 3.).



IVIG- intravenski imunoglobulini, NSAIDS- nesteroidni protuupalni lijekovi

Slika 4. Raspodjela ispitanika po dobivenoj terapiji

## 7.RASPRAVA

ILAR klasifikacija (Edmonton, 2001.) je trenutna važeća klasifikacija za postavljanje dijagnoze sJIA-e. Mnogi autori smatraju da je ta klasifikacija neadekvatna za postavljanje dijagnoze sJIA-e zbog kriterija artritisa koji je neophodan za postavljanje dijagnoze (28,30). Poznato je da se artritis može pojaviti nakon nekoliko tjedana, mjeseci ili čak godina od pojave prvih sistemskih simptoma i znakova (2). S obzirom na to, dijagnoza sJIA-e će prema ILAR klasifikaciji biti postavljena tek kasnije, a ne na samom početku bolesti, što će dovesti do kasnijeg početka liječenja. Na temelju tih zapažanja u znanosti se javlja tendencija za revidiranjem postojećih kriterija i stvaranjem novih (28). Ekvivalent za sJIA-u u odrasloj dobi je AOSD za čiju se dijagnozu koriste Yamaguchijevi kriteriji (30). Kumar i suradnici su 2012. napravili kohortno istraživanje kako bi odredili korisnost primjene Yamaguchijevih kriterija na pedijatrijskoj populaciji sa suspektnim sJIA-om. Zaključili su da su Yamaguchijevi kriteriji korisni za postavljanje dijagnoze sJIA-e u inicijalnoj fazi koja je obilježena samo sistemskim simptomima, bez artritisa (30). Martini i suradnici su 2019. predložili novu PRINTO klasifikaciju za sJIA-u u kojoj je kriterij artritisa glavni kriteriji, ali nije obavezan za postavljanje dijagnoze sJIA-e (28).

U našem istraživanju dijagnoza sJIA-e je prema ILAR klasifikaciji postavljena u 71,7% ispitanika, dok je prema PRINTO klasifikaciji postavljena u čak 93,3% ispitanika, a prema Yamaguchijevoj klasifikaciji u 95,0% ispitanika. S obzirom na prisutnost artritisa u samo 73,3% ispitanika, dijagnoza se prema ILAR klasifikaciji ne može postaviti većem broju ispitanika. Za PRINTO i Yamaguchijevu klasifikaciju artritis nije ograničavajući čimbenik jer nije obavezan za postavljanje dijagnoze. Osip je prisutan u 91,7% ispitanika i on je jedan od glavnih kriterija za PRINTO i Yamaguchijevu klasifikaciju što je povećalo broj ispitanika dijagnosticiranih po tim klasifikacijama. Leukocitoza s neutrofilijom i artralgiya su kriteriji koji ne pripadaju ILAR klasifikaciji, ali su zajednički Yamaguchijevoj i PRINTO klasifikaciji. Broj ispitanika koji su ispunili taj kriterij se razlikuje prema klasifikacijama zbog različitih vrijednosti unutar samog kriterija. Kriterij „leukocitoza s neutrofilijom“ je prema PRINTO klasifikaciji zadovoljen kada su leukociti veći ili jednaki  $15,0 \times 10^9/L$ , a prema Yamaguchijevoj klasifikaciji kriterij je zadovoljen kada su leukociti veći ili jednaki od  $10,0 \times 10^9/L$ . Razlog

razlike u broju ispitanika koji su ispunili PRINTO i Yamaguchijeve klasifikacijske kriterije su dva dodatna kriterija koji pripadaju samo Yamaguchijevoj klasifikaciji, a ne i PRINTO klasifikaciji. Ta su dva kriterija ispunjena u velikom broju ispitanika: jetrena disfunkcija u 58,3% ispitanika i grlobolja u 45,0% ispitanika.

Smatra se da 40% djece ima monociklički tijek bolesti, a manji dio ima policiklički tijek bolesti koji je obilježen periodima relapsa i remisije (22). U našem istraživanju 36,7% ispitanika je razvilo relaps.

Dijagnoza MAS-a koji komplicira sJIA-u, postavljena je kod 15,0% ispitanika što čak i premašuje dosadašnja saznanja o učestalosti MAS-a u sJIA-u (32). Istraživanja su pokazala da je učestalost MAS-a veća kod ispitanika koji su bili liječeni kanakinumabom i tocilizumabom (20,21). U našem istraživanju pronađena je statistički značajna povezanost između primjene biološke terapije i razvoja MAS-a ( $p=0,005$ ). Također je pronađena statistički značajna povezanost između razvoja MAS-a i povišenih laboratorijskih vrijednosti feritina ( $p<0,001$ ), AST ( $p<0,001$ ), LDH ( $p<0,001$ ), triglicerida ( $p=0,003$ ) i sniženih vrijednosti hemoglobina ( $p=0,068$ ) i fibrinogena ( $p=0,002$ ). Takvi nalazi odgovaraju i opravdavaju važeću EULAR/ACR/PRINTO klasifikaciju iz 2016. godine za MAS (35).

Najviše je ispitanika primilo sistemsku glukokortikoidnu terapiju: 88,3% glukokortikoidnu terapiju per os i 71,7% pulsnu terapiju glukokortikoidima. Biološku terapiju je primilo samo 25% ispitanika. Prema najnovijim smjernicama ACR-a iz 2021. godine predlaže se biološka terapija (inhibitori IL-1) kao inicijalna terapija za teški oblik sJIA-e s MAS-om i bez MAS-a, a sistemski glukokortikoidi u ostalim slučajevima sJIA-e (9). Naše istraživanje je retrospektivno istraživanje koje obuhvaća podatke o bolesnicima od 2001. do 2022. godine. Smjernice za liječenje su se u tom razdoblju mijenjale i zbog toga terapija u našem istraživanju nije sukladna najnovijim smjernicama.

Glavno ograničenje našeg istraživanja je retrospektivnost studije i relativno malen uzorak.

## 8. ZAKLJUČAK

ILAR klasifikacija (Edmonton,2001.) je trenutna važeća klasifikacija za postavljanje dijagnoze sJIA-e. PRINTO klasifikacijski kriteriji, koji su modificirani Yamaguchijevi kriteriji, su trenutno u postupku validacije. Usporedbom triju klasifikacija utvrdili smo razliku u broju ispitanika koji su zadovoljili kriterije za dijagnozu sJIA-e. PRINTO i Yamaguchijeve kriterije zadovoljilo je više ispitanika jer kriterij artritisa nije neophodan za postavljanje dijagnoze sJIA u tim klasifikacijama. Nasuprot, u ILAR klasifikaciji artritis je obvezatan kriterij za postavljanje dijagnoze sJIA-e. S obzirom na to da se značajan broj bolesnika sa sJIA-om inicijalno prezentira samo sa sistemskim simptomima, bez artritisa, korištenje ILAR klasifikacije ograničava kliničara u pravovremenom postavljanju dijagnoze sJIA-e u takvih bolesnika. Primjenom PRINTO klasifikacijskih kriterija u klinici omogućeno je postavljanje dijagnoze sJIA-e kod bolesnika koji se inicijalno prezentiraju samo sistemskim simptomima i kod onih koji se istovremeno prezentiraju i s artritismom. Primjena PRINTO klasifikacije isključuje ograničavajući čimbenik kriterija artritisa, omogućuje pravovremeno postavljanje dijagnoze i početak liječenja sJIA-e.



## **10.ZAHVALE**

Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici prof. Mariji Jelušić čije me stručno vodstvo dovelo do završetka diplomskog rada i koraka bliže završetku studija. Također se zahvaljujem dr. Martini Held na savjetima i pomoći.

Hvala mojim roditeljima i sestrama na podršci tijekom studiranja i obogaćivanju svakog perioda mog života ljubavi, smijehom i razumijevanjem.

Hvala mojim prijateljicama u koje se uvijek mogu pouzdati za razgovor i ohrabrenje.

Hvala mome Josipu koji je uvijek uz mene.

## 9. LITERATURA

1. Ravelli A (2016) Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis. [Internet]: Adis Cham [Pristupljeno: 30.3.2023.] Dostupno na: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-08102-1>
2. Jelušić M, Malčić I, suradnici (2014) Pedijatrijska reumatologija. Zagreb: Medicinska naklada
3. Boyarchuk O, Kovalchuk T, Kovalchuk N, Chubata O (2020) Clinical variability of the systemic juvenile idiopathic arthritis course: literature review based on case series. *Reumatologia* 58(6):436–43.
4. Prakken B, Albani S, Martini A (2011) Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 377(9783):2138–49.
5. Lander ES (1996) The new genomics: global views of biology. *Science* 274(5287):536–9.
6. Jelušić M, Morović Vergales J, Gagro A (2017) Autoinflamatorne bolesti u djece i odraslih. Zagreb: Medicinska naklada
7. de Jager W, Hoppenreijns EPAH, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ (2007) Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 66(5):589–98.
8. Foell D, Roth J (2004) Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 50(12):3762–71.
9. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al (2022) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 74(4):553–69.
10. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A (2013) Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine.* 61(2):345–8.
11. Jelušić M, Lukić IK, Tambić-Bukovac L, Dubravčić K, Malčić I, Rudan I, et al (2007) Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 26(8):1332–4.
12. Girard-Guyonvarc'h C, Harel M, Gabay C (2022) The Role of Interleukin 18/Interleukin 18-Binding Protein in Adult-Onset Still's Disease and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Clin Med.* 11(2):430.
13. Uziel Y, Pomeranz A, Brik R, Navon P, Mukamel M, Press J, et al (1999) Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis in Israel. *J Rheumatol.* 26(5):1187–9.

14. Heijstek MW, Pileggi GCS, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijjs EPAH, Uiterwaal CSPM, et al (2007) Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 66(10):1384–7.
15. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MAJ, Rijkers GT, van der Klis FRM, Sanders EAM, et al (2007) Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 56(2):639–46.
16. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL (2010) Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 49(3):411–25.
17. Hügler B, Hinze C, Lainka E, Fischer N, Haas JP (2014) Development of positive antinuclear antibodies and rheumatoid factor in systemic juvenile idiopathic arthritis points toward an autoimmune phenotype later in the disease course. *Pediatr Rheumatol Online J.* 12:28.
18. Babyn P, Doria AS (2007) Radiologic investigation of rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 33(3):403–40.
19. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al (2014) Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 66(4):1034–43.
20. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al (2012) Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 367(25):2396–406.
21. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al (2012) Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 367(25):2385–95.
22. Ross E, Petty, Ronald M, Laxer, Carol B, Lindsley, Lucy, Wedderburn, Robert C, Fuhlbrigge, Elizabeth D, Mellins (2021) *Textbook of Paediatric Rheumatology* [Internet]. Elsevier [Pristupljeno 1.4.2023.] Dostupno na: [https://www.eu.elsevierhealth.com/textbook-of-pediatric-rheumatology-9780323636520.html?utm\\_source=google&utm\\_medium=paid\\_search&utm\\_campaign=dsa&campid=EU\\_GO\\_TA\\_Product\\_Professional\\_DSA\\_1809EE230003&gclid=CjwKCAjwvdajBhBEEiwAeMh1U4of8h6fCTcd95m\\_J7kjod3AWHthMO-rCrsRXc-sbQZnlKqx3ac7iRoCcPwQAvD\\_BwE&gclsrc=aw.ds](https://www.eu.elsevierhealth.com/textbook-of-pediatric-rheumatology-9780323636520.html?utm_source=google&utm_medium=paid_search&utm_campaign=dsa&campid=EU_GO_TA_Product_Professional_DSA_1809EE230003&gclid=CjwKCAjwvdajBhBEEiwAeMh1U4of8h6fCTcd95m_J7kjod3AWHthMO-rCrsRXc-sbQZnlKqx3ac7iRoCcPwQAvD_BwE&gclsrc=aw.ds)
23. Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, Morgan E, Nigrovic PA, Mieszkalski K, et al (2017) Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. *Pediatr Rheumatol Online J.* 15:23.
24. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al (2020) Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 72(2):326–34.

25. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S (2018) Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 37(12):3329–35.
26. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al (1977) Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum.* 20(2 Suppl):195–9.
27. Fantini F (1977) Rheumatoid arthritis in children and related forms. Updating of nomenclature, nosography, clinical manifestations and therapy, with reference to the EULAR/WHO workshop on the care of rheumatic children, Oslo, March 1977. *Reumatismo.* 29(1):7–32.
28. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al (2019) Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 46(2):190–7.
29. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 31(2):390–2.
30. Kumar S, Kunhiraman DS, Rajam L (2012) Application of the Yamaguchi criteria for classification of “suspected” systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 10(1):40.
31. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P (2014) Adult-onset Still’s disease. *Autoimmun Rev.* 13(7):708–22.
32. Jelušić M, Kronja M, Frković M, Sršen S, Huljev Frković S, Štekić Novački K (2018) Comparison of Different Diagnostic Guidelines for the Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Single Centre Experience. *Acta Clin Croat.* 57(2):307–11.
33. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ (2007) Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 34(5):1133–8.
34. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT, et al (2007) The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 56(3):965–71.
35. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al (2016) 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 68(3):566–76.

36. Ravelli A (2002) Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 14(5):548–52.
37. Minoia F, Bovis F, Davi S, Horne A, Fischbach M, Frosch M, et al (2019) Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 78(10):1357–62.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10. 02. 1998. godine u Zagrebu. Živjela sam u Samoboru gdje sam pohađala Osnovnu školu Bogumila Tonija i Glazbenu školu Ferde Livadića. U tom periodu sam se aktivno bavila gimnastikom i učila njemački jezik. Završila sam Gimnaziju Lucijana Vranjanina. Izborni jezik u srednjoj školi mi je bio španjolski. Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2017. godine. Tijekom studija pohađala sam mnoga izborna predavanja, radionice i kongrese. Stekla sam cerifikate Stepp radionice, 7. kongresa hitne medicine i certifikat „Brain Gut Axis Conference“. Tijekom šeste godine fakulteta volontirala sam na Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije. Trenutno pohađam tečaj francuskog jezika u školi za strane jezike.