

Antinuklearna protutijela u juvenilnom idiopatskom artritisu

Sabljak, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:463522>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Sabljak

**Antinuklearna protutijela
u juvenilnom idiopatskom artritisu**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom dr.sc. Marijana Frkovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS OZNAKA I KRATICA

ANA	antinuklearna protutijela (engl. <i>antinuclear antibodies</i>)
AC	kod protustaničnog uzorka (engl. <i>Anti-Cell pattern code</i>)
CENP-F	centromerni protein F (engl. <i>Centromere Protein-F</i>)
COX	ciklooksigenaza (engl. <i>cyclooxygenase</i>)
CRP	C reaktivni protein
CT	kompjutorizirana tomografija
DMARDs	antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
ERA	entezitisu pridružen artritis (engl. <i>enthesitis-related arthritis</i>)
HCV	virus hepatitisa C (engl. <i>hepatitis C virus</i>)
HLA	antigen tkivne podudarnosti (engl. <i>human leukocyte antigen</i>)
ICAP	međunarodni konsenzus o ANA obrascima (engl. <i>International Consensus on ANA Patterns</i>)
IIF	indirektna imunoflorescencija
ILAR	Međunarodna liga reumatoloških društava (engl. <i>International League of Associations for Rheumatology</i>)
JIA	juvenilni idiopatski artritis
KBC	Klinički bolnički centar
KKS	kompletna krvna slika
MAS	sindrom aktivacije makrofaga (MAS, engl. <i>macrophage activation syndrome</i>)
MCTD	miješana bolest vezivnog tkiva (engl. <i>mixed connective tissue disease</i>)
MR	magnetska rezonanca
NSAIDs	nestereoidni protupalni lijekovi (engl. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>)
oJIA	oligorartikularni tip juvenilnog idiopatskog artritisa
PCNA	jezgrin antigen proliferirajućih stanica (engl. <i>proliferating cell nuclear antigen</i>)
pJIA	poliartikularni tip juvenilnog idiopatskog artritisa

PRINTO	Međunarodna organizacija za istraživanja u dječjoj reumatologiji (<i>engl. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation</i>)
PsA	psorijatični artritis
RF	reumatoidni faktor
sJIA	sistemski tip juvenilnog idiopatskog artritisa
SLE	sistemski eritemski lupus (<i>engl. systemic lupus erythematosus</i>)
TNF	tumor nekrotizirajući faktor
uJIA	nediferencirani juvenilni idiopatski artritis (<i>engl. undifferentiated juvenile idiopathic arthritis</i>)
UZV	ultrazvuk

KAZALO

1.	UVOD	1
1.1.	Juvenilni idiopatski artritis	1
1.1.1.	Etiopatogeneza	2
1.1.2.	Klinička slika	2
1.1.3.	Tipovi juvenilnog idiopatskog artritisa	2
1.1.4.	Dijagnostičke pretrage	3
1.1.5.	Liječenje	4
1.1.6.	Prognoza	5
1.1.7.	PRINTO klasifikacijski kriteriji	6
1.2.	Uveitis u sklopu JIA	7
1.2.1.	Uveitis	7
1.2.2.	Etiologija i faktori rizika	8
1.2.3.	Klinička slika i dijagnoza	8
1.2.4.	Liječenje	8
1.3.	Antinuklearna protutijela	9
1.3.1.	ANA obrasci	9
2.	HIPOTEZA	12
3.	CILJEVI RADA	13
4.	ISPITANICI I METODE	14
4.1.	Ispitanici	14
4.2.	Metode	14
5.	REZULTATI	15
5.1.	Karakteristike uzorka ispitanika	15
5.2.	Tipovi JIA po dobi i spolu	16

5.3.	Učestalost nalaza ANA i uveitisa	17
5.4.	Povezanost AC obrazaca i tipa JIA	21
5.5.	Povezanost AC obrazaca i razvoja uveitisa	22
5.6.	Raspodjela AC obrazaca prema spolu	23
6.	RASPRAVA	24
7.	ZAKLJUČAK	26
8.	ZAHVALA	27
9.	LITERATURA	28
10.	ŽIVOTOPIS	31

SAŽETAK

Ivana Sabljak: Antinuklearna protutijela u juvenilnom idiopatskom artritisu

Uvod: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je kronična reumatska bolest, nepoznatog uzroka, koja pogađa djecu u dobi do 16. godina, s prevalencijom od 1 – 2 / 1000 djece. Sukladno trenutno važećoj klasifikaciji, bolest se dijeli u 7 različitih tipova. U sklopu dijagnostičke obrade određuju se i antinuklearna protutijela (ANA) čiji pozitivni nalaz češći u pojedinim tipovima bolesti i primarno ukazuje na povećani rizik razvoja kroničnog uveitisa. Standardizirani ANA obrasci određeni metodom indirektno imunofluorescencije (IIF) na humanim epitelnim stanicama tipa 2 (Hep-2) predstavljaju daljnji napredak u dijagnostici različitih autoimunskih bolesti.

Ciljevi istraživanja: Utvrditi postoji li povezanost specifičnih ANA obrazaca s pojedinim tipovima JIA i kroničnim uveitisom u sklopu osnovne bolesti. Dodatno su istražene demografske i kliničke osobitosti bolesnika s JIA.

Metode: U retrospektivno istraživanje uključeni su svi bolesnici s dijagnozom JIA, praćeni u reumatološkoj ambulanti Zavoda za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u periodu od rujna 2023 do svibnja 2024. Pregledom medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o dobi bolesnika na početku bolesti, spolu bolesnika, razvoju uveitisa, nalazu ANA te utvrđenim ANA obrascima.

Rezultati: U istraživanje je uključen 71 bolesnik s dijagnozom JIA. Gotovo 2/3 bolesnika bilo je ženskog spola (60,6 %), u najvećeg broja bolesnika JIA je počeo u dobi između 12 - 24 mjeseca. Najčešći tip JIA bio je oligoartikularni (oJIA) (53.5 %), dok je sistemski tip (sJIA) bio najmanje zastupljen (8.5 %). Glavnina između 40 bolesnika s pozitivnim nalazom ANA bila je ženskog spola, predškolske dobi, s oJIA tipom bolesti. Kronični uveitis registriran je u 8 bolesnika, od čega je 7 imalo pozitivni nalaz ANA. ANA (AC) obrasci su određeni u 26 bolesnika među kojima je 20 bolesnika imalo 1, a 6 bolesnika 2 AC obrasca. Statistički značajna povezanost utvrđena je između AC-1 obrasca i oJIA. Nije utvrđena povezanost AC-1 niti drugih obrazaca s drugim tipovima bolesti niti razvojem kroničnog uveitisa. Analiza povezanosti AC obrazaca i spola bolesnika pokazuje tendenciju češće pojavnosti AC-1 obrasca u djevojčica, generalno nije utvrđena statistički značajna povezanost AC obrazaca i spola bolesnika.

Zaključak: Istraživanje provedeno na ograničenom uzorku bolesnika s JIA utvrdilo je statistički značajnu povezanost AC-1 obrasca i oJIA tipa bolesti te time djelomično potvrdilo hipotezu o povezanosti specifičnih AC obrazaca s pojedinim tipovima JIA. Potrebna su daljnja, sistematizirana istraživanja, uz korelaciju AC obrazaca s većim brojem demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika velikog broja bolesnika kako bi se utvrdila njihova definitivna vrijednosti kao samostalnog parametra ili elementa statističkih modela za pretkazivanja ishoda JIA i rizika razvoja uveitisa.

Ključne riječi: juvenilni idiopatski artritis, antinuklearna protutijela, AC obrasci, uveitis

SUMMARY

Ivana Sabljak: Antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic rheumatic disease of unknown cause that affects children up to the age of 16 years, with a prevalence of 1-2/1000 children. According to the currently valid classification, the disease can be divided into 7 different types. As part of diagnostic evaluation, the antinuclear antibody (ANA) test is usually performed, and a positive result is associated with an increased risk of chronic uveitis. Standardised AC patterns determined by indirect immunofluorescence (IIF) on human epithelial cells type 2 (Hep-2) represent further progress in the diagnosis of various autoimmune diseases.

Aim: The study aims to identify particular ANA patterns linked with specific types of JIA and chronic uveitis. The demographic and clinical characteristics of patients with JIA were additionally investigated.

Methods: From September 2023 to May 2024, patients with a diagnosis of JIA followed in the rheumatology outpatient clinics of the Division of Clinical Immunology, Respiratory and Allergology Diseases and Rheumatology of Paediatric Department of Clinical Hospital Centre Zagreb were included in the retrospective study. The patients' medical records were examined to obtain information on age at disease onset, gender, occurrence of uveitis, ANA test results, and specific ANA patterns.

Results: A total of 71 patients diagnosed with JIA were included in the study. Almost 2/3 of the patients were females (60.6%). In the largest number of patients, JIA started between the ages of 12 and 24 months. The most common type was oligoarticular (oJIA) (53.5%), whereas the systemic type (sJIA) was the least common (8.5 %). The majority of the 40 patients with a positive ANA result were females, of preschool age and with oJIA type of disease. Chronic uveitis was registered in 8 patients, of which 7 had a positive ANA test. ANA (AC) patterns were determined in 26 patients, among whom 20 and 6 patients had 1 and 2 AC patterns, respectively. A statistically significant association was established between the AC-1 pattern and oJIA. The association between AC1 and other patterns and the development of chronic uveitis has not been established. The analysis of the association between AC patterns and gender sex revealed that the AC1

pattern occurs more frequently in female patients. In general, no statistically significant association between the AC patterns and the patient's gender was established.

Conclusion: The significant association between the AC-1 pattern and oJIA type of JIA, as identified through research on a limited patient sample, partially supports the hypothesis linking specific ANA patterns to certain types of JIA. To determine the value of AC patterns as an independent predictor of JIA and uveitis outcomes, larger-scale research is warranted to explore their correlation with demographic, clinical, and laboratory variables.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, antinuclear antibody, AC patterns, uveitis

1. UVOD

1.1. Juvenilni idiopatski artritis

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je kronična reumatska bolest, još uvijek nepotpuno razjašnjene etiopatogeneze, koja se javlja u osoba mlađih od 16 godina, a karakterizira ju upala jednog ili više zglobova u trajanju od minimalno šest tjedana. To je ujedno i najčešća reumatska bolest pedijatrijske populacije čija prevalencija iznosi 1 – 2 / 1000, a incidencija 16 – 150 / 100 000 djece godišnje (1,2).

JIA se prezentira heterogenom skupinom zglobnih i izvanzglobnih manifestacija te se temeljem klasifikacije Međunarodne lige reumatoloških društava (ILAR, engl. *International League of Associations for Rheumatology*) iz 1997. godine dijeli na 7 tipova. Svaki tip ima svoje uključne i isključne kriterije, a međusobno se razlikuju prema broju i lokalizaciji upalom zahvaćenih zglobova, obiteljskoj anamnezi, nalazu reumatoidnog faktora (RF), nalazu antigena tkivne podudarnosti (HLA, engl. *human leukocyte antigen*) B27 te sistemskim simptomima. Ukoliko simptomi bolesti ne zadovoljavaju kriterije niti jednog od prvih 6 definiranih tipova JIA ili istovremeno zadovoljavaju kriterije za više njih, onda se bolest svrstava u 7. kategoriju nerazvrstanih artritisa (uJIA) (1,2).

1.1.1. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza JIA je kompleksna i još uvijek nepotpuno jasna. Bolest se razvija u osoba s genetskom predispozicijom pod djelovanjem okolišnih faktora. U prilog genetske podloge bolesti govori češća pojavnost poliartikularnog, RF+ tipa JIA (pJIA RF+) u nositelja HLA DR4, oligoartikularnog tipa JIA (oJIA) u nositelja HLA A2 ili entezitisa povezanog s artritismom (ERA, engl. *enthesitis-related arthritis*) u nositelja HLA B27 alela. Među okolišnim čimbenicima ističu se virusne infekcije, rjeđe traume, posebno kao okidači klinički manifestne bolesti. Antinuklearna protutijela (ANA, engl. *antinuclear antibodies*) i RF govore u prilog djelovanja mehanizama humoralne autoimunosti, a T limfociti u prilog mehanizama stanične autoimunosti. U razvoju bolesti sudjeluju dominantno mehanizmi stečenog dijela imunološkog sustava osim kod sistemskog tipa JIA (sJIA) kod kojeg, barem inicijalno, dominiraju mehanizmi prirodene imunosti (1,3).

1.1.2. Klinička slika

Klinička prezentacija ovisi tipu i stadiju bolesti radi. Inicijalno u većini slučajeva dominiraju simptomi upale jednog ili više zglobova, najčešće oteklina uz koju se nakon kraćeg vremena razvija i jutarnja ukočenost. Zahvaćeni zglob može ali i ne mora biti topliji u odnosu na okolne strukture i bolan, dok se crvenilo kože iznad zahvaćenog zgloba javlja najrjeđe. Napredovanjem / trajanjem upale sinovije razvija se i ograničenje pokreta zgloba te posljedična hipotrofija okolne miškulature. Uz simptome artritisa, koji inicijalno ne moraju biti prisutni, u sJIA razvit će se sistemski simptomi: intermitentna vrućica, osip, limfadenopatija, serozitis, hepatosplenomegalija. Dio bolesnika s psorijatičnim artritisom (PsA) imat će uz artritis i jasnu psorijazu. Djeca u koje se razvija ERA signalizirati će bolove u entezama (1).

1.1.3. Tipovi juvenilnog idiopatskog artritisa

oJIA je najčešći tip bolesti u oboljele djece bijele rase, u sveukupnoj populaciji bolesnika javlja se s udjelom 56 – 60 %. Bolest se karakteristično inicijalno manifestira zahvaćanjem 1 - 4 zglobova, najčešće koljena, gležnja ili lakta, tijekom prvih 6 mjeseci bolesti. Ukoliko nakon šest mjeseci od početka bolesti broj zahvaćenih zglobova ostaje isti, podtip se naziva perzistentnim, a ukoliko se nakon 6 mjeseci od početka bolest proširi na 5 ili više zglobova podtip se naziva proširenim. oJIA se najčešće razvija u dobi između 1 i 3 godine te je do 5 puta češći kod djevojčica. Do 80% oboljele djece ima pozitivan nalaz ANA, a ovisno o literaturi u 30 – 50 % slučajeva razvija se kronični prednji uveitis odnosno kronični iridociklitis (1,2,4).

pJIA je najčešći tip bolesti u oboljele djece crne rase, a u cijeloj populaciji bolesnika javlja se s udjelom od 30 %. Po definiciji zahvaća 5 ili više zglobova tijekom prvih šest mjeseci bolesti. Ovisno o nalazu RF, pJIA se dijeli na dva odvojena tipa. pJIA RF+ karakterizira početak bolesti u kasnom djetinjstvu ili adolescenciji, inicijalno najčešće simetrično zahvaćanje malih zglobova šaka i stopala, uz mogući razvoj i izvanzglobnih simptoma poput povišene tjelesne temperature, hepatosplenomegalije i limfadenopatije. pJIA RF- obično započinje u kasnoj predškolskoj i školskoj dobi (5 - 8 godina), inicijalno simetrično zahvaća velike zglobove (koljena, gležnjevi, laktovi) te nerijetko i temporomandibularne zglobove. Oba tipa bolesti se češće javljaju u oboljelih ženskog spola. ANA je pozitivna u do 50 %, dominantno pJIA RF – bolesnika, a u 5-10 % slučajeva razvija se kronični iridociklitis. pJIA RF+ ima kronični tijek, dok pJIA RF- ima najčešće kronično relapsirajući tijek s izmjenjivanjem faza aktivnosti i inaktivnosti bolesti (1,2,4).

sJIA se javlja s podjednakom učestalošću u djevojčica i dječaka, najčešće u dobi između dvije i šest godina. U ovom tipu bolesti artritisa je pridružena ili mu prethodi intermitentna vrućica u trajanju od najmanje 2 tjedna uz mrljasti ili makulopapulozni osip (najčešće lokaliziran na vratu i gornjim ekstremitetima), hepatosplenomegaliju, generaliziranu limfadenopatiju i serozitis. Od općih simptoma javlja se klonulost, gubitak tjelesne mase te opće loše stanje. Životno ugrožavajuća komplikacija ovog tipa bolesti je sindrom aktivacije makrofaga (MAS, engl. *macrophage activation syndrome*) koji se razvija u 5 – 8 % oboljelih. Zbog prekomjerne aktivacije i proliferacije makrofaga i T limfocita nekontrolirano se izlučuje prekomjerna količina citokina (TNF - alfa, IL 1, IL 6) što u konačnici rezultira razvojem tzv. citokinske oluje. Klinički uz iznenadni nastup perzistentne vrućice i pogoršanje općeg stanja u bolesnika se razvijaju simptomi vezani uz zatajenje funkcije jetre, bubrega, pluća, srca te središnjeg živčanog sustava. Smrtnost iznosi do 20 % (1-4).

PsA se razvija u 2 – 7 % oboljelih od JIA, češće u djevojčica nego u dječaka. Dijagnoza ovog tipa bolesti se jednostavno postavlja u slučaju koegzistiranja psorijaze i simptoma artritisa. Ista dijagnoza se postavlja kada se u bolesnika uz artritis registrira i daktilitis, psorijatične promjene na noktima ili je obiteljska anamneza pozitivna u smislu psorijaze kod srodnika u prvom koljenu. Ovisno o literaturi, u do 50 – 60 % oboljelih se detektiraju ANA, a oko 15 % oboljelih razvije kronični iridociklitis (1-4).

ERA je tip JIA kojeg uz upalu zglobova karakterizira i upala pripoja mišića / tetiva / ligamenta na kost. Naziva se još i juvenilna spondiloartropatija te obuhvaća dvije bolesti: juvenilni ankilozantni spondilitis te nediferencirane spondiloartropatije. Kod pacijenta se prvo javlja asimetrična upala zglobova nogu uz entezitis (najčešće Ahilove tetive), a potom slijedi razvoj sakroileitisa i spondilitisa. Glavni simptomi su jutarnja ukočenost te bolnost enteza, sakroilijakalnih zglobova te zglobova kralježnice u mirovanju koji se smanjuju umjerenom fizičkom aktivnošću. Bolest se češće javlja kod dječaka poslije osme godine života, a postoji i obiteljska sklonost razvoju bolesti u nositelja HLA B27 alela. ANA su u ovom tipu bolesti negativna, a pacijenti mogu razviti akutni, u pravilu jednostrani prednji uveitis koji se manifestira fotofobijom, bolnošću i suženjem oka (1,2,4).

1.1.4. Dijagnostičke pretrage

Dijagnoza JIA postavlja se na temelju detaljne anamneze / heteroanamneze, kliničkog statusa te laboratorijskih i slikovnih pretraga, a dijagnoza uveitisa, kao najozbiljnije komplikacije, oftalmološkim pregledom. Vrijednosti upalnih parametara / reaktanata akutne faze upale

(sedimentacija eritrocita (SE), C reaktivnog proteina (CRP), feritina, fibrinogena) mogu biti u potpunosti uredne (npr. u oJIA) do izrazito povišene (npr. u sJIA). Krvna slika, ovisno o tipu bolesti može pokazivati minimalna odstupanja (npr. uredan nalaz ili blaži znakovi anemije kronične bolesti u oJIA) ili biti značajno promijenjena (npr. izražena leukocitoza sa skretanjem u lijevo i trombocitoza u sJIA). Pri zahvaćanju većeg broja zglobova, posebno u pJIA RF+ može se registrirati povišena koncentracija gama globulina uz albuminsko / globulinsku inverziju (1,3). Nalaz RF je pozitivan u slučajevima pJIA RF+, dok je u ostalim tipovima, sukladno isključnim kriterijima negativan. Pri interpretaciji nalaza važno je uzeti u obzir da RF može biti tranzitorno pozitivan (npr. akutne infekcije) ili pozitivan u parnom serumu u razmaku od 12 tjedana i u drugim stanjima osim pJIA RF +, kao što su kronične infekcije (uključujući i kronični hepatitis) te leukemije. Pozitivan nalaz B27 alela pri HLA tipizaciji povećava snagu dijagnoze pri ERA, ali negativan nalaz se isključuje mogućnost razvoja bolesti (1,3). O važnosti određivanja ANA u JIA će detaljnije biti riječ u poglavlju 1.3.

Osim laboratorijskih pretraga, u dijagnostici JIA se koristi ultrazvuk (UZV) osteomuskularnog sustava, kojim se prikazuje hipertrofija uz pojačanu prokrvljenost sinovije i izljev u zahvaćenim zglobovima, rendgenske snimke, kojima se uz indirektno znakove upale u zahvaćenim zglobovima prikazuju paraartikularna osteopenija i ubrzana maturacija susjednih jezgara okoštavanja, denzitometrija, kojom se zbog sistemskog djelovanja proupalnih citokina detektiraju snižene vrijednosti mineralne gustoće skeleta, te pregled oftalmologa koji je nužan za otkrivanje uveitisa. Dodatne pretrage (magnetska rezonanca (MR), kompjutorizirana tomografija (CT), punkcija koštane srži ...) izvode se u nejasnim ili specifičnim situacijama (1,3).

1.1.5. Liječenje

Cilj liječenja JIA je postizanje kliničke i laboratorijske remisije uz upotrebu lijekova. Klasični je tzv. „step-up“ terapijski pristup pri kojem se u slučaju izostanka terapijskog učinka primjenom jedne skupine lijekova, prelazi na slijedeću, „višu“ terapijsku stepenicu odnosno terapija mijenja od jednostavnijih prema lijekovima s kompliciranijim, novijim mehanizmima djelovanja. Dio autora, posebno u slučajevima inicijalno naglašene aktivnosti bolesti, sugerira rani početak liječenja najčešće biološkim pripravcima (bDMARDs, engl. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*), a s ciljem brže uspostave kontrole i bolje prognoze bolesti.

Prvu liniju medikamentoznog liječenja predstavljaju nestereoidni protupalni lijekovi (NSAIDs, engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*). Oni djeluju inhibicijom ciklooksigenaza (COX) u kaskadnom lancu razvoja upale, ali i drugim mehanizmima zbog čega se pri dužoj

primjeni mogu razviti nuspojave u vidu ulkusa želuca ili poremećaja zgrušavanja krvi. Kod liječenja JIA najčešće se koristi ibuprofen u dozi od 10 mg / kg / dozi. U liječenju ERA primjenjuje se indometacin (1,5,6).

Drugu liniju liječenja predstavljaju konvencionalni antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (cDMARDs, engl. conventional disease-modifying antirheumatic drugs). Glavni predstavnik skupine je metotreksat (MTX), kojim se remisija postiže u do 70 % bolesnika koji ne reagiraju na liječenje primjenom NSAIDs. Dominantnim mehanizmima djelovanja smatraju se inhibicija sinteze adenoзина i neselektivna blokada JAK-STAT signalnog puta. Uobičajna doza MTX je 15 mg / m² tjelesne površine / 1 x tjedno u obliku potkožne injekcije ili tableta za peroralnu primjenu. Za procjenu punog učinka MTX najčešće je potrebno 2 – 3 mjeseca kontinuirane primjene, a najčešće nuspojave su mučnina, porast koncentracije transaminaza i leukopenija. Sulfasalazin, kao drugi lijek iz navedene skupine, koristi se uz indometacin u liječenju ERA (1,5,6).

Treću skupinu lijekova u liječenju JIA predstavljaju bDMARDs. Kontrolu upale ostvaruju blokadom djelovanja različitih proupalnih citokina. Primjenjuju se putem potkožnih injekcija ili intravenski. Inicijalna terapija u pravilu podrazumijeva primjenu TNF inhibitora (adalimumab, etanercept, infliksimab), osim u slučajevima liječenja sJIA kada se liječenje bDMARDs započinje blokatorima interleukina 1 (IL-1). Blokatori interleukina 6 (IL-6) koriste se u slučaju primarne ili sekundarne neučinkovitosti TNF inhibitora ili blokatora IL-1 (1,3).

Četvrtu skupinu predstavljaju DMARDs s ciljanim djelovanjem (tDMARDs, engl. *targeted DMARDs*) koji se primjenjuju u slučajevima neučinkovitosti lijekova iz prethodnih skupina. Djelovanje ostvaruju inhibiranjem dijelova JAK-STAT signalnog puta.

Glukokortikoidi, kao najpotentniji protuupalni lijekovi, imaju svoje mjesto u liječenju JIA. Primarno u smislu intraartikularne aplikacije u obliku pripravaka s produljenim otpuštanjem aktivne tvari (tzv. „depo - preparati“), a s ciljem brzog smirivanja lokalne upale unutar zahvaćenih zglobova. Sistemska primjena glukokortikoida rezervirana je za inicijalno liječenje sJIA (1,5,6).

Uz farmakološku iznimno je važna i fizikalna terapija, koja se započinje po registriranju prvih znakova smirivanja lokalne upale. Cilj fizikalne terapije je održavanje / oporavak funkcije zahvaćenih zglobova u punom opsegu te oporavak / jačanje okolne muskulature. Izvodi se od strane educiranih dječjih fizioterapeuta prema individualiziranom programu. Sport koji se kao idealan preporuča oboljelima je rekreativno plivanje (1,3).

1.1.6. Prognoza

U oboljelih od JIA još uvijek nije pronađen univerzalni biljeg koji omogućuje određivanje individualnu prognoze ishoda liječenja. Određenom bolesniku odnosno njegovim roditeljima može se prezentirati samo statistička vjerojatnost povoljnog ishoda temeljena na prethodnim studijama koje su uključivale veliki broj oboljelih. Pri tome, prognoza dominantno ovisi o tipu bolesti. Slijedom navedenog, najbolju prognozu u smislu postizanja trajne remisije bolesti bez primjene lijekova u 60 – 70 % slučajeva ima oJIA. Na prognozu bitno utječe razvoj bolesti nakon prvih 6 mjeseci (bolja prognoza za perzistentni podtip oJIA) i zahvaćanje pojedinih zglobova (bolja prognoza kod zahvaćanja koljena u odnosu na kukove, gležnjeve ili ručne zglobove). Prognozu izrazito pogoršava razvoj uveitisa, koji pokazuje tvrdokornu sklonost relapsima usprkos kontroli upale na razini osteomuskularnog sustava. Najlošiju prognozu u istom smislu ima pJIA RF+ u kojeg je gotovo nemoguće postići trajnu remisiju bez primjene lijekova. Trajna remisija se postiže u do 50 % slučajeva sJIA, posebno u slučajevima s inicijalno naglašenim općim simptomima, dok preostalih 50 % oboljelih s navedenim tipom bolesti razvija kronični tijek bolesti s izmjenjujućim periodima inaktivnosti i relapsima, slično kao i većina bolesnika s pJIA RF-, PsA i ERA (1,3).

1.1.7. PRINTO klasifikacijski kriteriji

S obzirom da ILAR kriteriji datiraju u 1997. godinu, Međunarodna organizacija za istraživanja u dječjoj reumatologiji (PRINTO, *engl. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) je 2016. predložila nove klasifikacijske kriterije koji su još u postupku validacije. Prijedlog novih kriterija sadržava 5 tipova JIA: sJIA, pJIA RF+, ERA, eoJIA ANA+ (*engl. early-onset ANA-positive JIA*) i drugi artritisi (tablica 1). Najveća novost je eoJIA ANA+ tip. Za dijagnozu tog tipa ključan je pozitivan nalaz ANA u titru $\geq 1:160$ u dva navrata, u minimalnom razmaku od 3 mjeseca. Uz to bolesnici moraju imati simptome artritisa u trajanju ≥ 6 tjedana. Isključujući kriteriji su sJIA, RF+ i ERA. eoJIA je 3 – 4 puta češći u djevojčica i ima visok rizik razvoja kroničnog uveitisa. Jedinstven je za populaciju predškolske djece (< 6 godina) i smatra se da uključuje do 50 % svih slučajeva JIA. Primarni cilj klasifikacije je jasno razlikovanje isključivo dječjeg tipa bolesti od tipova koji svoj ekvivalent mogu imati i u odrasloj dobi (7).

Tablica 1. Usporedba ILAR i PRINTO kriterija (preuzeto i modificirano iz referencije 7)

dob početka JIA	< 16 godina	< 18 godina
kategorija	sJIA ERA pJIA RF+ pJIA RF- oJIA PsA nediferencirani / ostali art.	sJIA JIA RF+ ERA eoJIA ANA+ ostali JIA
temelj kategorije	klinička prezentacija unutar prvih 6 mjeseci trajanja bolesti	klinički i laboratorijski parametri
sJIA	artritis barem jednog zgloba	artritis nije obvezni kriterij
broj zahvaćenih zglobova	oJIA 1 - 4, pJIA ≥ 5	nije više klasifikacijski kriterij
nediferencirani / ostali JIA	bez klasifikacije ili preklapanje kriterija	ne postoji u drugim tipovima
specifičnost za dječju dob	-	eoJIA ANA+

ILAR - Međunarodna liga reumatoloških društava, PRINTO - Međunarodna organizacija za istraživanja u dječjoj reumatologiji, sJIA – sistemski tip juvenilnog idiopatskog artritisa, ERA – entezitisu pridruženi artritis, pJIA – poliartikularni JIA, oJIA – oligoartikularni JIA, PsA – psorijatični artritis, eoJIA ANA+ - JIA s ranim početkom i pozitivnim nalazom ANA

1.2. Uveitis u sklopu JIA

1.2.1. Uveitis

Uveitis je upala srednje ovojnice oka (uvea), koja se sastoji od šarenice, zrakastog tijela te žilnice. Obzirom na lokalizaciju može se podijeliti na prednji (iridociklitis), srednji, stražnji te panuveitis, a prema vremenskom nastupu i trajanju na akutni, subakutni, kronični te recidivirajući. Uveitis u sklopu JIA predstavlja najčešću ekstraartikularnu manifestaciju bolesti i razvija se u oko 10 - 25 % slučajeva, a prema dijelu autora i do 40 % (1,4,6,8,9).

1.2.2. Etiologija i faktori rizika

Etiologija uveitisa je raznolika. Najčešće ima infektivnu, a puno rjeđu granulomatoznu podlogu. Autoimunosna etiologija uveitisa je najrjeđa te, iako autoimuni uveitis može postojati i kao zasebni entitet, puno se češće javlja u sklopu JIA. Prema literaturi 10 – 20 % djece s JIA razvija kronični uveitis, a akutni oblik 2 – 4 %. U manjeg dijela bolesnika (8 – 10 %) uveitis prethodi razvoju simptoma JIA, a u većine bolesnika se otkrije u trenutku postavljanja ili unutar 3 godine od postavljanja dijagnoze JIA (4,8–11).

Najveći rizik za razvoj kroničnog, najčešće prednjeg uveitisa imaju djeca s pozitivnim nalazom ANA, ženskog spola, predškolske dobi s oJIA, pJIA RF- te PsA tipom bolesti. Akutni uveitis najčešće češće se javlja u dječaka koji boluju od ERA (4,6,8,12,13).

1.2.3. Klinička slika i dijagnoza

Kronični uveitis je inicijalno asimptomatska bolest te stoga, posebno u dječjoj dobi predstavlja veliku opasnost po vid djeteta obzirom da roditelji dugo ne primjećuju simptome bolesti, a posebno manja djeca i u uznapredovalim fazama bolesti dobro kompenziraju smetnje vida. Kako upalne promjene u međuvremenu progresivno i trajno oštećuju strukture oka, neprepoznati kronični uveitis može u konačnici rezultirati teškom oštećenjem vida do sljepoće. Kod akutnog nastupa uveitisa javlja se bolnost i crvenilo oka, zamućen vid i fotofobija. Dijagnoza uveitisa se postavlja oftalmološkim pregledom upotrebom procjepne svjetiljke, kojom se prikazuju strukture i upalne promjene prednjeg segmenta oka, te oftalmoskopom kojim se pregledava stražnji segment oka i postavlja dijagnoza eventualnog panuveitisa. Slijedom gore navedenog, svako dijete sa sumnjom na JIA mora obvezno u sklopu inicijalne obrade biti pregledano od strane iskusnog oftalmologa, a u slučaju potvrde dijagnoze JIA nužni su redoviti, periodički pregledi dječjeg oftalmologa s iskustvom u dijagnostici i liječenju autoimunosnog uveitisa, uz usku suradnju s pedijatrijskim reumatologom po pitanju dinamike pregleda i liječenja (10,12–16).

1.2.4. Liječenje uveitisa u sklopu JIA

Liječenje uveitisa u sklopu JIA započinje topičkom primjenom glukokortikoida i midrijatika u formi kapi, a u slučaju izostanka kontrole upale, u dogovoru s pedijatrijskim reumatologom koordinira se primjena sistemske terapije. Pri tome odabir nivoa sistemske terapije ima za cilj uspješnu, istovremenu kontrolu osnovne bolesti i uveitisa. (6,15,17,18)

1.3. Antinuklearna protutijela

ANA predstavljaju skup protutijela dominantno usmjerenih na antigene stanične jezgre. Pozitivan nalaz ANA registrira se u različitim sistemskim autoimunskim bolestima (sistemski eritemski lupus (SLE, engl. *systemic lupus erythematosus*), Sjögrenov sindrom, miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD, engl. *mixed connective tissue disease*), JIA) ali i kod malog udjela zdravih pojedinaca, stoga njihovo utvrđivanje, uz ostale elemente kliničke slike i nalaze dijagnostičkih procedura, služi uglavnom kao potvrdni nalaz dijagnoze određene bolesti. U slučajevima JIA, pozitivni nalaz ANA govori u prilog potencijalno težeg oblika bolesti, posebno u smislu povišenog rizika za razvoj kroničnog uveitisa kao najčešće i najteže izvanzglobne manifestacije osnovne bolesti (2,19,20).

Prva pretraga u sklopu određivanja ANA je indirektna imunofluorescencija (IIF) na kulturi humanim epitelnim stanicama tipa 2 (Hep-2, engl. *human epithelial cells*). Ukoliko se u serumu ispitanika ne nalaze ANA nalaz IIF je negativan, a ukoliko se ANA nalaze tada je nalaz IIF pozitivan te se izdaje u obliku standardiziranog očitavanja ANA obrasca, što uz određivanje specifičnosti protutijela drugim metodama, uvelike pomaže u dijagnostici različitih autoimunskih bolesti (2,19–21). U slučaju pozitivnog nalaza IIF titar se standardno izdaje u obliku semikvantitativnog nalaza, a može se određivati i kvantitativno. Prema PRINTO klasifikaciji, u JIA se značajnim smatra kvantitativno određen titar ANA $\geq 1 : 160$ (7).

1.3.1. ANA obrasci

S obzirom da je određivanje ANA bitan element u dijagnostici različitih autoimunskih bolesti, a različiti laboratoriji su kod izvođenja pretrage koristili različite načine određivanja i nomenklature, 2014. godine je u Brazilu u sklopu Međunarodne radionice o autoprotutiteljima i autoimunosti pokrenuta inicijativa za međunarodnu standardizaciju ANA obrazaca (ICAP, engl. *International Consensus on ANA Patterns*) (22).

Obrasci vezivanja ANA na strukture / antigene stanica, ukratko poznati kao ANA ili AC (enlgl. *anti-cell*) obrasci, standardizacijom su postali važan alat u dijagnostici autoimunskih bolesti. Obrasci, koji se očitavaju temeljem nalaza IIF, pružaju detaljnu informaciju o vrstama protutijela prisutnim u serumu pojedinog bolesnika. Do danas je konsenzusom utvrđeno 29 tipova AC obrazaca koji se svrstavaju u 3 skupine (nuklearni, citoplazmatski, mitotski). Svaki obrazac ima svoj broj / kod, opisni atribut te opis kliničke relevantnosti (tablica 2). Npr. kod SLE se utvrđuju

različiti obrasci, najčešće AC-1 (homogeni difuzni), kod Sjögrenovog sindroma najčešće AC-3 (točkasti), a kod juvenilnog JIA uglavnom AC-1, rjeđe AC-3 obrazac (22–26).

Tablica 2. Karakteristike i klinička relevantnost AC obrazaca (preuzeto i prilagođeno iz referencije 24)

AC kod	AC obrazac	Klinička relevantnost
AC-1	homogeno	SLE, kronični autoimuni hepatitis, JIA
AC-2	gusto fino točkasto	zdravi pojedinci / bez sistemske reumatske bolesti
AC-3	centromere	SSc ograničena na kožu
AC-4	fino točkasto	Sjögrenov sindrom, SLE, subak.kožni SLE, IDDM neonatalni lupus, kongenitalni srčani zastoj, SSc
AC-5	krupno / grubo točkasto	SLE, SSc, sindromi preklapanja sa SSc, MCTD
AC-6	višestruko jezgreno točk.	DM, primarni bilijarni kolangitis
AC-7	rijetko jezgreno točkasto	niska pozitivna prediktivna vrijednost
AC-8	homogeno jezgricino	SSc, sindromi preklapanja sa SSc
AC-9	grudasto jezgricino	SSc
AC-10	točkasto jezgricino	SSc, sekundarni Raynaudov sindrom, Sjögrenov sindrom, različiti karcinomi
AC-11	glatka jezgrina ovojnica	autoimunosna citopenija, autoimunosne bolesti jetre, linearna sklerodermija
AC-12	točkasta jezgrina ovojnica	primarni bilijarni kolangitis, druge autoimunosne bolesti jetre, sistemske reumatološke bolesti
AC-13	pcna tip	SLE
AC-14	cenp-f tip	maligne bolesti
AC-15	citoplazm. fibrilasto ravno	autoimuni hepatitis tip 1, kronična HCV infekcija celijakija, sistemske reumatološke bolesti
AC-16	citoplazm. fibrilasto nitasto	nije tipičan za sistemske reumatološke bolesti
AC-17	citoplazm. fibrilasto segment.	rijetki nalaz u rutinskim serološkim pretragama
AC-18	citoplazm. diskretno točk.	sistemske reumatološke bolesti, (nije specifičan)
AC-19	citoplazm. gusto fino točkasto	SLE, intersticijska bolest pluća, anti sintetaza sindrom, poliartritis, sekundarni Raynaudov sy.

AC-20	citoplazmatsko fino točkasto	SLE, intersticijska bolest pluća, anti sintetaza sindrom, poliartritis, sekundarni Raynaudov sy.
AC-21	retikularno	primarni bilijarnog kolangitisi, SSc
AC-22	golgi tip	različita stanja (rijedak nalaz)
AC-23	štapici i prstenovi	hepatitis, prethodna terapija pegiliranim interferonim alfa i ribavirinom
AC-24	centrosom	niska pozitivna prediktivna vrijednost
AC-25	vretenasta vlakna	niska pozitivna prediktivna vrijednost
AC-26	numa tip	sistemske reumatološke bolesti
AC-27	međustanični most	niska pozitivna prediktivna vrijednost
AC-28	mitotsko kromosomski	niska pozitivna prediktivna vrijednost
AC-29	nalik topoizomerazi	SSc (difuzni kožni oblik / agresivni oblici bolesti)

SLE – sistemski eritemski lupus, JIA – juvenilni idiopatski artritis, SSc,- sistemksa skleroza, IDDM – šećerna bolest ovisna o inzulinu, MCTD – miješana bolest vezivnog tkiva, DM - dermatomiozitis, HCV – virus hepatitisa C

2. HIPOTEZA

U skupini djece s JIA i pozitivnim nalazom ANA, specifični ANA obrasci su vezani uz određene tipove bolesti te se stoga mogu koristiti kao dodatni parametar u određivanju prognoze bolesti.

3. CILJEVI RADA

Primarni cilj:

Utvrđiti postoji li povezanost specifičnih ANA obrazaca s pojedinim tipovima JIA i kroničnim uveitisom u sklopu osnovne bolesti

Sekundarni cilj:

Istražiti demografske i kliničke osobitosti bolesnika s JIA

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

U retrospektivno istraživanje uključeni su bolesnici s dijagnozom JIA koji su praćeni putem reumatološke ambulante Zavoda za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od rujna 2023. do svibnja 2024. godine. U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici koji nemaju definitivnu dijagnozu JIA te oni u kojih su prikupljeni podaci nepotpuni zbog manjkavosti dokumentacije.

Istraživanje je provedeno uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb (Klasa:8.1-24/76.3, Broj 02/013 AG, Zagreb 28. Ožujka 2024.).

4.2. Metode

Sistematičnim pregledom medicinske dokumentacije podaci prikupljeni za potrebe izrade ovog rada su: dob bolesnika kod postavljanja dijagnoze, spol, tip JIA, dijagnoza uveitisa te nalazi RF, ANA i AC obrazac.

U dio istraživanja kojim se uspoređuju opće karakteristike bolesnika s JIA uključeni su svi ispitanici, uključujući i one s pozitivnim nalazom ANA. U drugi dio istraživanja uključeni su samo bolesnici s pozitivnim nalazom ANA kojima su određeni AC obrasci.

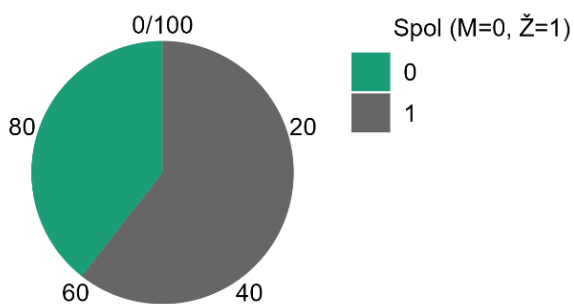
Za deskriptivnu statističku obradu korištene su osnovne mjere (aritmetička sredina, medijan, minimum, maksimum, standardna devijacija). Također su korištene i frekvencijske tablice (frequency tables) i tablice kontingencije (contingency tables) kako bi se analizirali podaci. Kod tablice kontingencije primijenjen je Chi-Square test u svrhu provjere povezanosti između varijabli. P- vrijednost manja od 0.05 smatra se statistički značajnim rezultatom.

Za statističku analizu podataka korišten je JASP softver (verzija 0.18.3; JASP Team, 2024).

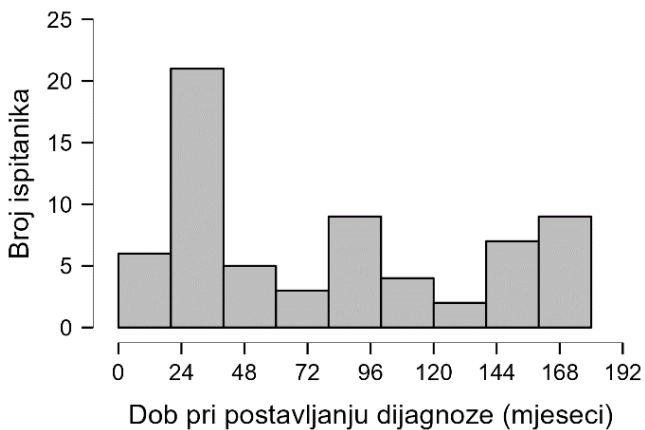
5. REZULTATI

5.1. Karakteristike uzorka ispitanika

Od ukupno 71 bolesnika, gotovo 2/3 bilo je ženskog spola (n = 43, 60,6 %), a ostatak (n = 28, 39,4 %) muškog spola. Dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze je u rasponu između 18 mjeseci (1 godina i 6 mjeseci) i 190 mjeseci (15 godina i 10 mjeseci). U trenutku postavljanja dijagnoze najveći broj oboljelih (n = 21) pripadao je dobnoj skupini 12 - 24 mjeseca (2 - 4 godine) (slike 1 i 2).



Slika 1. Raspodjela bolesnika po spolu



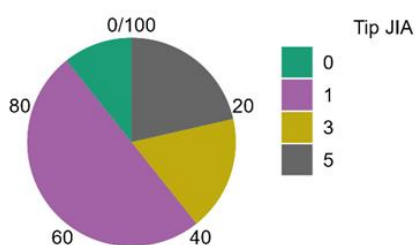
Slika 2. Raspodjela bolesnika po dobnim skupinama

5.2. Tipovi JIA po dobi i spolu

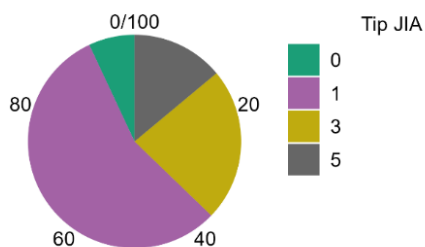
U skupini bolesnika u ovom istraživanju registrirana su samo 4 tipa JIA: oJIA, pJIA RF-, sJIA i ERA. Više od polovice bolesnika imalo je dijagnozu oJIA (n = 38, 53,5 %), a najmanji broj bolesnika sJIA (n = 6, 8,5 %). pJIA RF- (n = 15, 21,1 %) i ERA (n = 12, 16,9 %) registrirani su u podjednakom broju bolesnika (tablica 3).

Vezano uz pojavnost pojedinih tipova bolesti u odnosu na spol bolesnika, oJIA i pJIA RF- su češće registrirani u bolesnika ženskog spola, ERA u bolesnika muškog spola, a sJIA je bio podjednako zastupljen kod oba spola (slike 3 i 4, tablica 3).

S obzirom na dob, većina oboljelih od sJIA i ERA bila je starija od 12 godina, oboljeli od oJIA bili su uglavnom mlađi od 4 godine, a pJIA RF- je uglavnom registriran u dobnoj skupini 8 – 16 godina (tablica 3).



Slika 3. Raspodjela tipova JIA kod bolesnika muškog spola (0-sJIA, 1-oJIA, 3-RF-pJIA, 5-ERA)



Slika 4. Raspodjela tipova JIA kod bolesnika ženskog spola (0 - sJIA, 1 - oJIA, 3 – pJIA RF-, 5 – ERA)

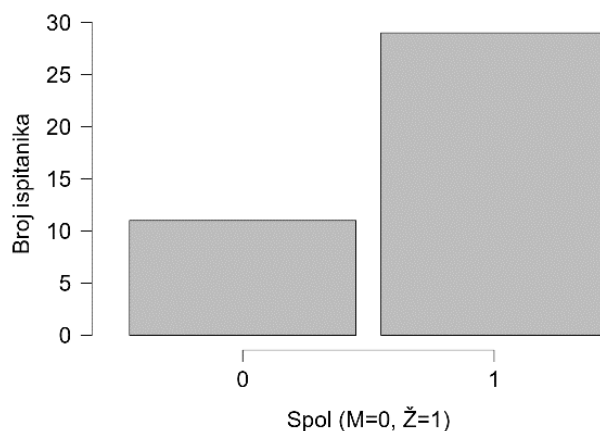
Tablica 3. Dob pri postavljanju dijagnoze pojedinih tipova JIA

	sJIA	oJIA	pJIA RF-	ERA
broj bolesnika	6	38	15	12
medijan dobi	165.000	165.000	165.000	165.000
srednja vr. dobi	156.000	156.000	156.000	156.000
st. devijacija	43.396	43.396	43.396	43.396
Minimum	72.000	72.000	72.000	72.000
Maksimum	190.000	190.000	190.000	190.000

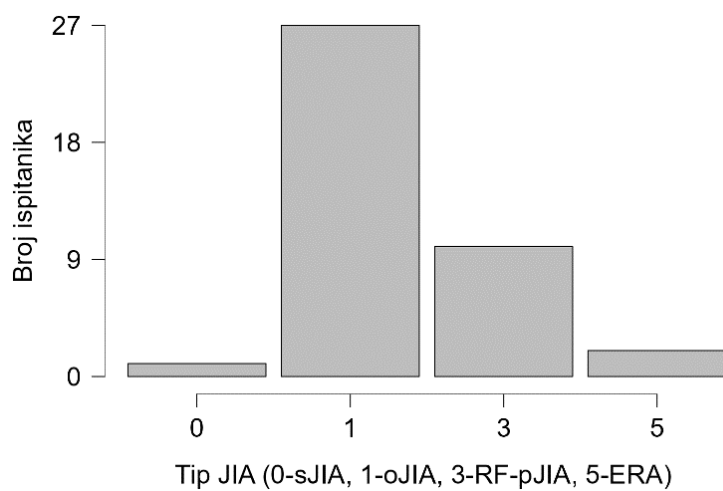
sJIA – sistemski tip JIA, oJIA – oligoartikularni tip JIA, pJIA RF- - poliartikularni, RF neg tip JIA, ERA – entezitisu pridruženi artritis

5.3. Učestalost nalaza ANA i uveitisa

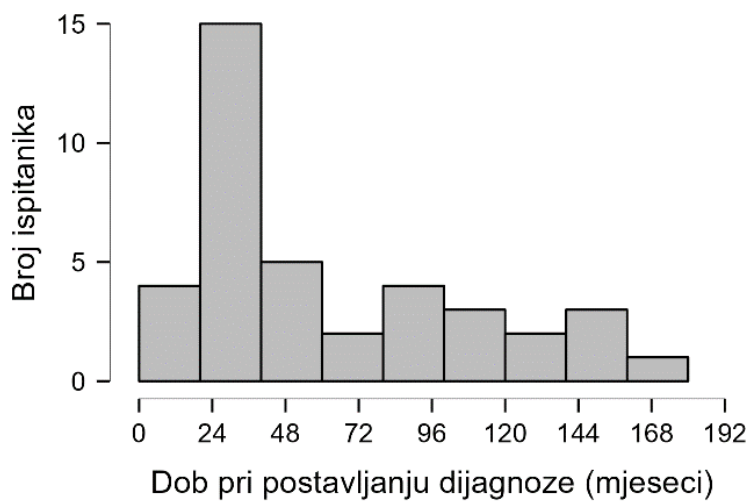
Više od pola bolesnika (n = 40, 56,3 %) imalo je pozitivan nalaz ANA. Među njima dominirale su djevojčice (n = 30, 75 %), s oJIA tipom bolesti, u dobi od 4 godine, (slike 5, 6, i 7).



Slika 5. Raspodjela pozitivnog nalaza ANA prema spolu

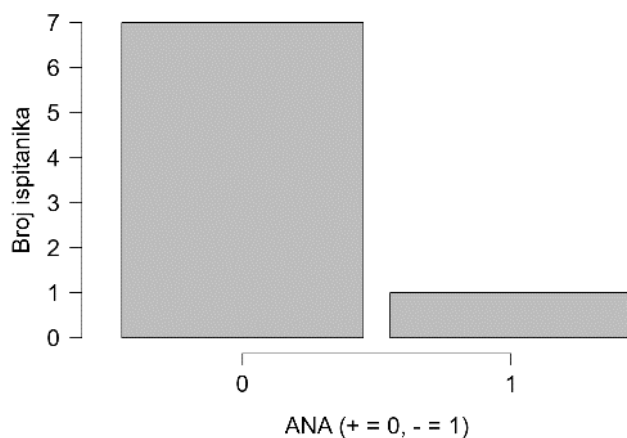


Slika 6. Raspodjela pozitivnog nalaza ANA prema tipu JIA

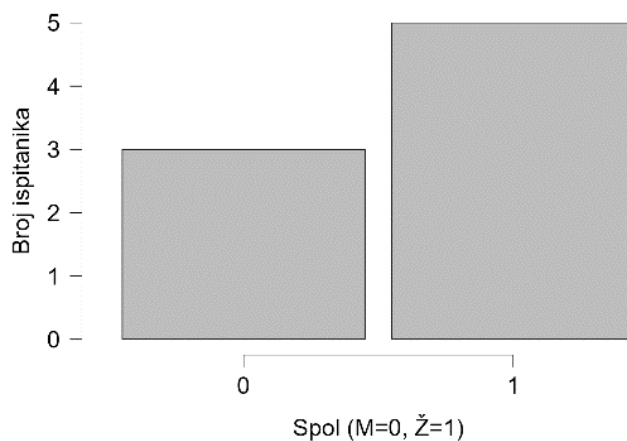


Slika 7. Raspodjela pozitivnog nalaza ANA prema dobnim skupinama

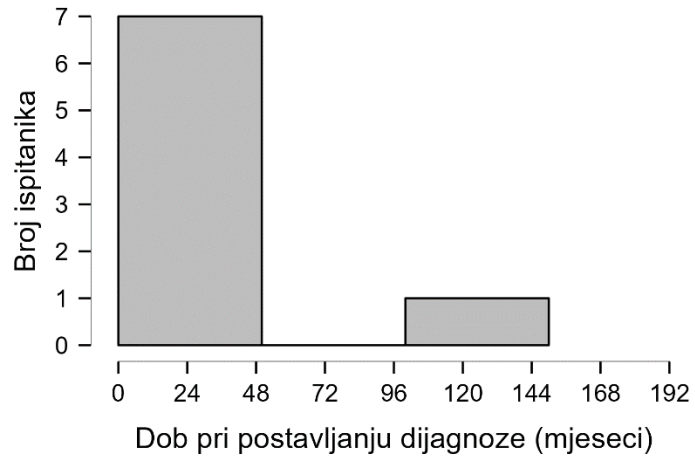
Kronični uveitis u sklopu osnovne bolesti registriran je u osam bolesnika (11,3 %). Među njima, sedam bolesnika je imalo pozitivan nalaz ANA (87,5 %). Šest bolesnika s uveitisom bolovalo je od oJIA, a 2 od pJIA RF-. Gotovo svi ispitanici (n = 7) s registriranim uveitisom bili su mlađi od 4 godine (slike 8, 9 i 10).



Slika 8. Udio pozitivnog nalaza ANA u bolesnika s uveitisom



Slika 9. Pojavnost uveitisa prema spolu



Slika 10. Pojavnost uveitisa u različitim dobnim skupinama

5.4. Povezanost ANA obrazaca i tipa JIA

Od 40 bolesnika s JIA i pozitivnim nalazom ANA, u ovom dijelu istraživanja izdvojeno je 26 bolesnika u kojih je uz ANA određen i AC obrazac. U 20 bolesnika detektiran je 1, a u 6 bolesnika po 2 AC obrasca, te je stoga ukupan broj određenih obrazaca iznosio 32. Od mogućih 29 standardiziranih obrazaca, kod naših bolesnika utvrđeni su AC-1, AC-4, AC-5, AC-8, AC-16, AC-22 te AC-23 obrasci. Najčešći su bili AC-1 (n = 16) i AC-4 (n = 10). Dva pacijenta su imali AC-5 obrazac, a ostali gore navedeni obrasci su registrirani u po jednog bolesnika.

Statistički značajna povezanost utvrđena je samo između pojavnosti AC-1 obrasca i oligoartikularnog tipa bolesti ($p < 0,001$), ista je potvrđena Chi-Squared testom. (tablica 4)

Tablica 4. Raspodjela AC obrazaca u ovisnosti o tipu JIA

	sJIA	oJIA	pJIA RF-	ERA	
AC obrazac					ukupno
1	0	16	0	0	16
4	0	6	2	2	10
5	0	2	0	0	2
8	0	1	0	0	1
16	0	0	1	0	1
22	1	0	0	0	1
23	0	0	1	0	1
ukupno	1	25	4	2	32

Chi-Squared Tests

	Value	df	p
X ²	54.528	18	< 0.001
N	32		

5.5. Povezanost AC obrazaca i razvoja uveitisa

Od 8 bolesnika u kojih je registriran uveitis, samo u 4 je određen AC obrazac. U svih navedenih utvrđen je AC-1 obrazac. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između različitih AC obrazaca i razvoja uveitisa, $p = 0,600$ (tablica 5).

Tablica 5. Povezanost AC obrazaca i uveitisa

AC obrazac	bez uveitisa	kronični uveitis	ukupno
1	12	4	16
4	10	0	10
5	2	0	2
8	1	0	1
16	1	0	1
22	1	0	1
23	1	0	1
ukupno	28	4	32

Chi-Squared Tests

	Value	df	p
X ²	4.571	6	0.600
N	32		

5.6. Raspodjela AC obrazaca prema spolu

AC obrasci određeni su skupini od 20 bolesnika ženskog i 12 bolesnika muškog spola. AC-1 obrazac je registriran u 12 bolesnika ženskog i 4 bolesnika muškog spola. Nije nađeno statistički značajne razlike u raspodjeli AC obrazaca prema spolu (tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela AC obrazaca po spolu

AC obrazac	M	Ž	ukupno
1	4	12	16
4	5	5	10
5	0	2	2
8	1	0	1
16	0	1	1
22	1	0	1
23	1	0	1
ukupno	12	20	32

M – bolesnici muškog spola, Ž - bolesnici ženskog spola

Chi-Squared Tests

	Value	df	p
X ²	8.533	6	0.202
N	32		

6. RASPRAVA

Određivanje ANA standardni je element dijagnostičke obrade u djece oboljele od JIA (1-3, 19,21) Glavni razlog je procjena rizika razvoja uveitisa, kao najčešće izvanzglobne manifestacije i najozbiljnije komplikacije osnovne bolesti, a koji je u slučaju pozitivnog nalaza ANA izrazito povišen (1,4,6,9-17,25). Uz to, pozitivan nalaz ANA tipičan je za upalnu reumatsku bolest zglobova u dječjoj dobi i predstavlja jasnu distinkciju prema istoj skupini oboljenja u odrasloj dobi. Na navedenom se temelji i predložena nova, PRINTO klasifikacija JIA prema kojoj se u odnosu na trenutno važeću ILAR klasifikaciju definira nova skupina oboljele djece s pozitivnim nalazom ANA (eoJIA ANA+) (7).

U našem uzorku bolesnika s JIA pozitivan nalaz ANA je utvrđen u 56,3 % oboljelih. Navedeni udio nešto je iznad gornje granice pojavnosti opisane u od strane drugih autora (1, 2,25), U skupini oboljelih s pozitivnim nalazom ANA dominirale su djevojčice, u dobi od 4 godine, s oJIA tipom bolesti. Iako je naš uzorak bolesnika relativno mali, dobiveni rezultati u skladu su s literaturnim podacima većine autora (1,3,27,28)

Uveitis je u našem istraživanju registriran u 8 bolesnika (11,3 %). Navedeni rezultat najbliži je rezultatima za dansku populaciju Rypdala i sur, dok većina drugih autora navodi veće udjele bolesnika s uveitisom (4,11,29). U 7 / 8 naših bolesnika s uveitisom nalaz ANA je bio pozitivan, 6 / 8 je bolovalo od oJIA tipa bolesti, a 7 / 8 je bilo mlađe od 4 godine. Navedeno ponovno potvrđuje dobro poznate rezultate ranijih istraživanja o najčešćoj pojavnosti uveitisa u djevojčica, predškolske dobi, s pozitivnim nalazom ANA i oJIA tipom bolesti (1,4,11,25,28-30). Kao i u ostalim istraživanjima ostaje otvoreno pitanje povezanosti oJIA kao „najjednostavnijeg“ tipa bolesti koji sam po sebi ima najbolju prognozu i uveitisa kao najozbiljnije komplikacije JIA.

Standardizirani ANA obrasci relativna su novost u dijagnostici različitih, primarno autoimunskih reumatskih, ali i drugih oboljenja. Međunarodno standardizirana očitavanja nalaza IIF te pregledno i jasno povezivanje specifičnih ANA obrazaca sa specifičnim protutijelima i kliničkim entitetima uveliko je unaprijedilo dijagnostički algoritam (22,24,25).

O istraživanjima ANA obrazaca u djece s JIA nema puno literaturnih podataka. Pregledni rad turskih autora o ANA obrascima u reumatskim bolestima kod djece opisuje iste prema staroj, nestandardiziranoj nomenklaturi, pa se u slučaju JIA navodi podatak o najčešćem IIF očitavanju točkastog uzorka (engl. *spotted / speckled*) uzorka koji se prema novoj ICAP nomenklaturi može pronaći u većem broju AC koji do sada nemaju utvrđenu poveznicu s JIA (22,24,25). Prema učestalosti očitavanja slijede homogeni uzorak (ICAP AC-1) te gusti fino točkasti (DFS, engl. *dense fine speckled*) (ICAP AC-2, AC-19, AC-20). Navedeni rezultati su samo djelomično sukladni

rezultatima našeg istraživanja prema kojem smo u bolesnika s JIA najčešće registrirali AC-1 i AC-3 obrazac. Posebna zanimljivost je statistički značajna poveznica koju turski autori navode između homogenog ANA obrasca i uveitisa (25). U našem istraživanju u sva 4 bolesnika s uveitisom i određenim AC obrascem utvrđen je AC-1 obrazac koji je sukladan navedenom rezultatu. Ipak smatramo da mali brojevi bolesnika u našem istraživanju nisu dostatni za ozbiljnije zaključke o povezanosti navedenog specifičnog AC obrasca i uveitisa.

Skupina indijskih autora proučavala je ANA obrasce kao moguće dijagnostičke indikatore, ali su isti određivani prema nestandardiziranoj nomenklaturi i u odraslih bolesnika s različitim reumatskim bolestima, pa osim sličnog koncepta istraživanja uz pokušaj utvrđivanja relevantnosti i značaja AC obrazaca, nismo mogli komparirati rezultate naših istraživanja (26).

7. ZAKLJUČAK

Istraživanje provedeno na ograničenom uzorku bolesnika s JIA utvrdilo je statistički značajnu povezanost AC-1 obrasca i oJIA tipa bolesti te time djelomično potvrdilo hipotezu o povezanosti specifičnih AC obrazaca s pojedinim tipovima JIA. Potrebna su daljnja, sistematizirana istraživanja, uz korelaciju AC obrazaca s većim brojem demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika velikog broja bolesnika kako bi se utvrdila njihova definitivna vrijednosti kao samostalnog parametra ili elementa statističkih modela za pretkazivanja ishoda JIA i rizika razvoja uveitisa.

ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru dr.sc. Marijanu Frkoviću dr.med. na strpljenju i savjetima pri izradi ovog rada. Također, zahvaljujem doc. dr.sc. Andriji Štajduharu, mag. math. za pomoć pri statističkoj obradi rezultata. Za kraj, ali ne i manje bitno, zahvaljujem mojoj obitelji, voljenoj osobi i prijateljima koji su bili strpljivi i prisutni u svim mojim dobrim i lošim trenucima, kako za vrijeme svih šest godina studija, tako i za vrijeme izrade ovog diplomskog rada.

LITERATURA

1. Jelušić M. Juvenilni idiopatski artritis. U: Jelušić M, Malčić I i sur. Pedijatrijska reumatologija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 160 – 81.
2. Storwick JA, Brett AC, Buhler K, Chin A, Schmelting H, Johnson NA, et al. Prevalence and titres of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2022 Jun;21(6):103086.
3. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Aug 23;19(1):135.
4. Castagna I, Roszkowska AM, Alessandrello F, Oliverio GW, Tumminello G, Gallizzi R, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective analysis from a centre of South Italy. *Int Ophthalmol*. 2020 Feb;40(2):335–42.
5. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Sheno S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 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 & Rheumatology*. 2022 Apr;74(4):553–69.
6. Del Giudice E, Simio C, Scala A, Di Coste A, La Torre G, Spadea L, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the era of biological therapy: how the disease changed in more than 20 years of observation in a tertiary referral center in Rome (Italy). *Int Ophthalmol*. 2022 Mar;42(3):775–84.
7. Chen K, Zeng H, Togizbayev G, Martini A, Zeng H. New classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26:1889–1892.
8. Chang MH, Shantha JG, Fondriest JJ, Lo MS, Angeles-Han ST. Uveitis in Children and Adolescents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 Nov;47(4):619–41.
9. Maleki A, Patel PD, Foster CS. Juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(9):1157–69.
10. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020 Feb;211:108322.
11. Rypdal V, Glerup M, Songstad NT, Bertelsen G, Christoffersen T, Arnstad ED, et al. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 18-Year Outcome in the Population-based Nordic Cohort Study. *Ophthalmology*. 2021 Apr;128(4):598–608.
12. Carlsson E, Beresford MW, Ramanan AV, Dick AD, Hedrich CM. Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Children (Basel)*. 2021 Jul 27;8(8):646.

13. Rodriguez-Smith J, Yeh S, Angeles-Han ST. Improving quick and accurate diagnosis of childhood JIA-uveitis from a pediatric rheumatology perspective. *Expert Review of Ophthalmology*. 2020 Mar 3;15(2):101–9.
14. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Chronic Anterior Uveitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2021 Aug;228:192–7.
15. Lazăr C, Spîrchez M, Ștefan M, Predețeanu D, Nicoară S, Crișan M, et al. Diagnosis and treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Med Pharm Rep*. 2021 Aug;94(Suppl No 1):S28–32.
16. Nguyen AT, Koné-Paut I, Dusser P. Diagnosis and Management of Non-Infectious Uveitis in Pediatric Patients. *Paediatr Drugs*. 2024 Jan;26(1):31–47.
17. Li Y, Mao X, Tang X, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-TNF α Therapy for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun;8(2):711–27.
18. Hayworth JL, Turk MA, Nevskaya T, Pope JE. The frequency of uveitis in patients with juvenile inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov;86(6):685–90.
19. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Dec;16(12):715–26.
20. Li H, Zheng Y, Chen L, Lin S. High titers of antinuclear antibody and the presence of multiple autoantibodies are highly suggestive of systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2022 Feb 1;12(1):1687.
21. Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2022;5:100145.
22. Chan EKL, von Mühlen CA, Fritzler MJ, Damoiseaux J, Infantino M, Klotz W, et al. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives. *J Appl Lab Med*. 2022 Jan 5;7(1):322–30.
23. Frodlund M, Dahlström Ö, Kastbom A, Skogh T, Sjöwall C. Associations between antinuclear antibody staining patterns and clinical features of systemic lupus erythematosus: analysis of a regional Swedish register. *BMJ Open*. 2013 Oct;3(10):e003608.
24. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):879–89.

25. Baba Ö, Kisaoglu H, Kalyoncu M. Significance of the immunofluorescence staining patterns and titres of the antinuclear antibody test in paediatric rheumatology setting. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2023 Jan 1;53(1):193–8.
26. Nanda R, Gupta P, Patel S, Shah S, Mohapatra E. Uncommon antinuclear antibody patterns as diagnostic indicators. *Clinical Biochemistry*. 2021 Apr;90:28–33.
27. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis & Rheumatism*. 2007 Jun;56(6):1974–84.
28. Sahin S, Acari C, Sonmez HE, Kilic FZ, Sag E, Dundar HA, et al. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER. *Pediatr Rheumatol*. 2021 Dec;19(1):134.
29. Van Straalen JW, Giancane G, Amzrhar Y, Tzaribachev N, Lazar C, Uziel Y, et al. A clinical prediction model for estimating the risk of developing uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2021 Jun 18;60(6):2896–905.
30. Marelli L, Romano M, Pontikaki I, Gattinara MV, Nucci P, Cimaz R, et al. Long Term Experience in Patients With JIA-Associated Uveitis in a Large Referral Center. *Front Pediatr*. 2021 Jun 28;9:682327.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27.12.1999. u Zagrebu, gdje sam pohađala osnovnu školu te završila II. gimnaziju. Nakon mature položene s odličnim uspjehom te položenog prijemnog ispita, 2018. godine sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam aktivna članica studentske udruga StEPP čiji je cilj usavršavanje teorije i prakse prve pomoći i prehospitalne hitne medicine, volonterka u projektu Bolnica za medvjediće te članica dvije sportske sekcije.

U slobodno vrijeme bavim se sportom i plesom. Dugogodišnja sam članica Leo kluba Zagreb, humanitarne udruge mladih koja pomaže potrebitima.