Godište 45 * Saplement 1 * 2015 (1-124)

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

Godište 45 * Saplement 1 * 2015
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Udruženje reumatologa Srbije · Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije

GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS) I UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE (ORS) SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM

UReS/ORS 2015

16-19. SEPTEMBAR 2015

ZLATIBOR

ZBORNIK RADOVA

Zlatibor, Hotel Palisad, 16 - 19. Septembar 2015

Институт за реуматологију

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

ARCOXIA®
(etorikoksib, MSD)

FOSAVANCE®
alendronska kiselina/holekalciferol

Samo za stručnu javnost
Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.
Režim izdavanja lekova: na lekarski recept.

MSD
Be well

MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija
tel: 011 44 10 200; fax: 011 44 10 203

RHEU-1160552-0002

Remicade®
INFLIKSIMAB

Samo za stručnu javnost
Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.
Režim izdavanja leka:Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

MSD
Be well

MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija
tel: 011 44 10 200; fax: 011 44 10 203

RHEU-1160552-0001

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

Godište 45 * Saplement 1 * 2015
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

Predsednik:
Prof. dr Milan Petronijević

Generalni sekretar: Asist. dr sci.med. dr Predrag Ostojić
Sekretari: Dr Ksenija Božić
Dr Bojana Knežević
Teh. sekretar: Gordana Ristanović

Članovi:
Prof. dr Marina Deljanin Ilić,
Dr Snežana Jovanović,
Prim. dr Milijanka Lazarević,
Prim. dr Mirjana Lapčević,
Prof. dr Igor Mitić,
Asist. dr Jovan Nedović,
Prof. dr Dušan Stefanović,
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica,
Prof. dr Jelena Vojinović

NAUČNI ODBOR KONGRESA

Predsednik:
Prof. dr Nemanja Damjanov

Teh. sekretar:
Gordana Ristanović

Članovi:

Prof. dr Branislava Glišić,
Prof. dr Tatjana Ilić,
Doc. dr Aleksandra Lučić Tomić,
Asist. mr sci. dr Jovan Nedović
Prof. dr Marija Radak Perović,
Doc. dr Goran Radunović,
Prof. dr Dušan Stefanović,
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica,
Prof. dr Jelena Vojinović,
Prof. dr Nada Vujasinović Stupar,
Doc. dr Valentina Živković

DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS) I UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI (ORS) – ZLATIBOR 2015

Poštovane koleginice i kolege,

Zajednički Godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije (UreS) i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS) ove godine se održava u hotelu Palisad na Zlatiboru. Verujem da će nam planina Zlatibor pružiti dobre uslove za rad, druženje i razmenu stručnih i naučnih znanja i iskustava. Na ovogodišnjem kongresu, kao i na prethodnim sastancima, okupiće se reumatolozi, internisti, fizijatri, pedijatri, ortopedi, imunolozi, specijalisti opšte medicine i drugi koji se bave reumatskim bolestima iz Srbije i okolnih zemalja. Prisustvo vodećih stručnjaka iz Srbije, evropskih zemalja i Sjedinjenih Američkih Država, kao pozvanih predavača, omogućiće da se na kongresu razgovara o najnovijim i najznačajnijim naučnim dostignućima iz oblasti reumatologije.

Interaktivne „radionice“ posvećene određenim praktičnim i kliničkim problemima, uključujući naučne teme za raspravu, i ove godine su na programu Kongresa.

Niz sponzorisanih predavanja i simpozijuma dodatno će proširiti naše kliničko iskustvo i unaprediti veštine u lečenju reumatskih bolesti.

Pored obimnog stručnog programa, planirano je dovoljno vremena za druženje i razmenu iskustava.

Želim Vam prijatan boravak, uspešan rad.

Dobro došli !

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije

Prof.dr Nemanja Damjanov

SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA 7

PL 01.
Dejan Ćelić
VASKULITISI UDRUŽENI SA ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM ANTITELIMA (ANCA) 9

PL 02.
Sadržaj predavanja nije priložen

PL 03.
Sadržaj predavanja nije priložen

PL 04.
Sadržaj predavanja nije priložen

PL 05.
Milan Petronijević,
OŠTEĆENJE PERIFERNOG NERVNOG SISTEMA U REUMATSKIM BOLESTIMA 15

PL 06.
Anka Stanojević Paović
UVEITIS.....21

PL 07.
Marija Radak Perović
GIHT: VREME ZA PROMENU DIJAGNOSTIČKOG I TERAPIJSKOG PRISTUPA 33

AKTUELNI PROBLEM ZA RASPRAVU 37

Jelena Vojinović
PUT OD PEDIJATRA DO REUMATOLOGA..... 39

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA

Usmena saopštenja (1-18) 41

Poster prezentacije (1-23) 61

KLINIČKA RADIONICA 1:
Vera Milić, Maja Zlatanović, Nemanja Damjanov
PUT DO DIJAGNOZE SJÖGRENOVOG SINDROMA I ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE PLJUVAČNIH ŽLEZDA KAO POMOĆNOG DIJAGNOSTIČKOG SREDSTVA 87

KLINIČKA RADIONICA 2:
Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Valentina Živković 93
HIPERTROFIČKA OSTEOARTHROPATIJA

KURSEVI 99

Nada Vujasinović Stupar, Snežana Novković, Katarina Simić Pašalić
OSTEOPOROZA – AKTUELNI PROBLEMI 101

Bojana Stamenković i Sonja Stojanović
NOVI KLASIFIKACIONI KRITERIJUMI ZA SISTEMSKU SKLEROZU U KLINIČKOJ PRAKSI 111

PLENARNA PREDAVANJA (PL)

PL 01.

Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju,
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

VASKULITISI UDRUŽENI SA ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM ANTITELIMA (ANCA)

DEJAN ĆELIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Vaskulitisi predstavljaju inflamatorne bolesti krvnih sudova koje dovode do kompromitacije toka krvi u zahvaćenim krvnim sudovima, što za posledicu ima ishemiju ciljnih tkiva i organa.*
Prema modifikovanoj Chapel Hill konsenzus konferenciji o vaskulitisima, ANCA asocirani vaskulitisi (AAV) pripadaju posebnoj podgrupi vaskulitisa koji dominantno zahvataju male krvne sudove. U ovu podgrupu spadaju granulomatoza sa poliangitisom, mikroskopski poliangitis i eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom. Dva glavna antigenska specificiteta za AAV su proteinaza 3 (PR3) i mijeloperoksidaza (MPO). Za nastanak AAV veoma je važna interakcija između genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Klinička slika AAV može biti veoma različita, a zahvatanje pluća i bubrega je najznačajnije sa prognostičkog gledišta. Pre uvođenja imunosupresivne terapije prognoza pacijenata sa AAV je bila veoma loša. Uvođenje imunosupresivne terapije promenilo je perspektivu ovih bolesnika. U današnje vreme postoji više terapijskih mogučnosti za terapiju pacijenata sa AAV, u zavisnosti od proširenosti bolesti, uključujući i transplantaciju bubrega u slučaju terminalne bubrežne insuficijencije.
Od otkrića ANCA prošlo je više od 30 godina. Tokom ovog vremena naučili smo mnogo o patogenezi AAV, što je glavni preduslov za adekvatno lečenje ovih bolesti. Dalja istraživanja pokazaće nam da li postoje novi molekuli koji se mogu koristiti u terapiji ovih ozbiljnih oboljenja.

Ključne reči: vaskulitis, antineutrofilna citoplazmatska antitela

Acta rheum Belgrad 2015; 45 (sapl. 1): 9-14

UVOD

Vaskulitisi predstavljaju heterogenu grupu bolesti koja dovodi do destruktivne inflamacije unutar i oko zidova krvnih sudova. Posledica navedenog je kompromitovanje lumena zahvaćenih krvnih sudova i ishemija ciljnih tkiva i organa. Vaskulitisnim procesom mogu biti zahvaćeni krvni sudovi različitog dijametra i distribucije te su i kliničke manifestacije bolesti veoma različite.

Prvi "moderni" slučaj sistemskog vaskulitisa prepoznat je i zabeležen pre oko 150 godina (1866. godine), od strane Kussmaul-a i Maier-a. [(1)] Početkom XX veka dva glavna faktora su dovela do prepoznavanja novih formi vaskulitisa. Prvi je rutinska primena mikroskopa u pregledu isečaka tkiva uzetih biopsijom ili *post mortem*, a drugi je početak primene konjskog seruma i sulfonamida u terapijske svrhe što je često dovodilo do pojave vaskulitisa na malim krvnim sudovima kao posledice reakcije na primenjena sredstva. U decenijama nakon toga usledilo je mnoštvo pokušaja klasifikacije vaskulitisa, a 1990. godine je američko udruženje reumatologa (ACR) izvelo studiju dizajniranu da ustanovi kriterijume za klasifikaciju vaskulitisa. [(2)] Rezultati ove studije su osigurali uniformne

kriterijume za uključivanje pacijenata sa pojedinim tipovima vaskulitisa u klinička ispitivanja što je imalo veoma veliki značaj u daljim istraživanjima. Na ovaj način, tada su definisani kriterijumi i za Wegenerovu granulomatozu kao i za Churg-Straussov sindrom. Ipak, ACR klasifikacija imala je i nedostataka, a to su izostanak antineutrofilnih citoplazmatskih antitela (ANCA) kao mogućeg klasifikacionog kriterijuma, neprepoznavanje mikroskopskog poliangitisa kao zasebnog entiteta kao i odsustvo definisanja nekih ređih formi vaskulitisa. Ove nedostatke pokušala je da ispravi Chapel Hill konsenzus konferencija o nomenklaturi vaskulitisa iz 1994. [3], koja je modifikovana 2012. godine, [4] Ovom klasifikacijom o nomenklaturi vaskulitisa definisana je i posebna podgrupa vaskulitisa koji zahvataju dominantno male krvne sudove, a to su ANCA asocirani vaskulitisi (AAV). U AAV spadaju granulomatoza sa poliangitisom (GPA), ranije nazivana Wegenerova granulomatoza, zatim mikroskopski poliangitis (MPA) kao i eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom (EGPA), ranije nazivana Churg-Straussov sindrom.

ETIOPATOGENEZA UDRUŽENIH SA ANCA VASKULITISA

Za nastanak AAV odgovorno je međudejstvo između odgovarajućih genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine, u prvom redu infektivnih agenasa koji različitim mehanizmima mogu dovesti do stvaranja ANCA. I pored dokaza o patogenosti ANCA [5] i dalje su otvorena neka pitanja, a to su postojanje ANCA negativnih bolesnika sa tipičnom kliničkom slikom AAV kao i izostanak značaja praćenja titra antitela u odluci o lečenju bolesnika ili na primer, o vremenu transplantacije bubrega u slučaju razvoja terminalne bubrežne insuficijencije. Patogeni potencijal ANCA u velikoj meri zavisi od specifičnosti epitopa. Kod potpuno zdravih osoba mogu se otkriti prirodna autoantitela na MPO i PR3, ali su ona niskog titra i niske avidnosti. [6]

Antineutrofilna citoplazmatska antitela su otkrivena slučajno, 1982. godine, od strane Davies-a i saradnika koji su, proučavajući antinuklearna antitela, otkrili antitela koja reaguju sa citoplazmom neutrofila kod osam pacijenata sa "slabo-imunim" segmentnim nekrotizirajućim glomerulonefritisom. Davies je tada pretpostavio da su ANCA i sistemski vaskulitis povezani sa arbovirusnom infekcijom koja je bila serološki dokazana kod ispitivanih pacijenata u ovom radu. [7] Nakon toga, van der Woude je 1985. prvi pokazao da je postojanje ANCA moguć koristan dijagnostički i prognostički marker za Wegenerovu granulomatozu. [8] Imunofluorescentnom metodom se mogu opisati dva glavna tipa imunofluorescencije, a to su cANCA koja označava citoplazmatski i pANCA koja označava perinuklearni tip imunofluorescencije. Nakon tehnološkog razvoja imunološke dijagnostike, sa otkrivanjem ELISA tehnika, dolazi i do daljeg otkrića na polju ANCA te se otkrivaju dva antigenska specificiteta koja imaju najveći značaj u AAV, a to su proteinaza 3 (PR3) koja se najčešće dovodi u vezu sa GPA kao i mijeloperoksidaza (MPO) koja se najčešće dovodi u vezu sa MPA. Ova podela nije i definitivna, jer se u različitim kohortama pacijenata opisuju i MPA sa PR3 pozitivnošću, kao i GPA sa MPO pozitivnošću.

Genetski faktori koji se dovode u vezu sa nastankom AAV su određeni HLA lokusi kao što je HLA-DP za GPA i HLA-DQ za MPA, ali i geni povezani sa proteinazom 3 i njenim inhibitirom, alfa 1 antitripsinom (SERPINA 1) za GPA. U AAV, ciljni antigeni za ANCA se nalaze intracitoplazmatski i konstitutivno se eksprimuju na ćelijskim membranama polimorfonukleara (PMN). Epigenetska modifikacija u genima koji kodiraju ciljne antigene za ANCA dovodi do povećane ekspresije PR3 i MPO na PMN. U odgovarajućem miljeu, u prvom redu pod uticajem odgovarajućih citokina (TNF-α), dolazi do translokacije ciljnih antitena za ANCA na površinu PMN.

Pored infektivnih agenasa (Staphylococcus aureus, Gram negativne bakterije, Enterococcus, Rikecije, EBV,…) i neki drugi faktori spoljašnje sredine mogu se dovesti u vezu sa nastankom AAV. Poznat je slučaj porasta incidence AAV nakon zemljotresa u Kobeu kada je došlo do povećanog izlaganja populacije silicijumu. [9] Dejstvo silicijuma povezano je sa snažnom stimulacijom T i B

limfocita kao i aktivacijom monocita i makrofaga. Osim ovoga, neki lekovi su jasno povezani sa nastankom AAV. U prvom redu to su propiltiouracil, ali i hidralazin, sulfasalazin i drugi lekovi. Takođe, poznata je češća pojava AAV kod osoba koje zloupotrebljavaju kokain.

Uz PMN i ANCA, u zadnjih nekoliko godina opisuje se veliki značaj neutrofilnih ekstracelularnih zamki (NET) u nastanku AAV. [10] Nakon stimulacije, PMN aktivno oslobađaju mreže hromatinskih vlakana jedarnog porekla (NET) u ekstracelularni prostor. Ove mreže zarobljavaju histone i antinikrobne citoplazmatske proteine, uključujući PR3 i MPO i imaju sposobnost da ekstracelularno zarobe i ubiju mikrobe. Dosadašnji dokazi sugerišu da su NET direktno uključene u oštećenje endotela, trombozu i indukciju stvaranja ANCA. Sa druge strane, činjenica da agregati NET takođe mogu promovisati rezoluciju neutrofilne inflamacije degradirajući citokine i hemokine i narušavajući aktivaciju i migraciju neutrofila, nalaže da se rasprava o ulozi NET i dalje nastavi.

Postoji nekoliko načina na koji infektivni agensi mogu provocirati nastanak ANCA. [11,12] To su komplementarnost autoantigena koji se bazira na anti-idiotipskim antitelima, zatim molekularna mimikrija, epigenetske promene u ekspresiji gena, NET-oza i posredstvom uključivanja nespecifičnog imuniteta preko Toll-like receptora. Jedan od dokaza koji govori u prilog postojanja molekularne mimikrije kao mehanizma nastanka autoantitela je postojanje homologije između FimH adhezivnog proteina koji se nalazi u velikom broju Gram negativnih bakterija i lizozomalnog membranskog protein 2 (LAMP-2), epitopa koga prepoznaje ANCA.

KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA UDRUŽENIH SA ANCA VASKULITISA

U AAV spadaju granulomatoza sa poliangitisom (GPA), mikroskopski poliangitis (MPA) kao i eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom (EGPA). Ukupna incidence AAV u Evropi je 13-20 slučajeva na 1 milion stanovnika. [13] U poslednjih 30-tak godina beleži se porast incidence AAV za šta postoji više razloga, a najvažniji su svakako uvođenje detekcije ANCA u rutinsku praksu i povećana svest o postojanju ovih forma bolesti. Poznata je različita geografska distribucija vaskulitisa iz grupe AAV, pa je tako incidence GPA mnogo veća na severu Evrope, dok je incidence MPA češća na jugu kontinenta. Bolesti iz grupe AAV se nešto češće javljaju kod osoba muškog pola, a najčešće se javljaju nakon 55. godine života.

Granulomatozu sa polingitisom je kao bolest inicijalno opisao Klinger, a sa više detalja kasnije dopunio Wegener po kome je bolest jedno vreme i nosila ime. Definitivan opis ove bolesti omogućili su Godman i Churg identifikujući trijadu: sistemski nekrotizirajući angitis, nekrotizirajuća inflamacija respiratornog trakta i nekrotizirajući glomerulonefritis. Incidenca GPA je 5-10 slučajeva na 1 milion stanovnika. Ovaj tip vaskulitisa dominantno zahvata gornji i donji deo respiratornog trakta kao i bubrege, čijom afekcijom najčešće dovodi do razvoja rapidno progresivnog glomerulonefritisa kao posledice "slabo imunog", nekrotizirajućeg glomerulonefritisa sa stvaranjem ekstrakapilarnih polumesečastih formacija (krescenata). Spektrum kliničkih manifestacija u GPA je širok. Na jednom njegovom kraju nalazi se limitirana forma bolesti koja se karakteriše granulomatoznim lezijama gornjeg respiratornog trakta sa razvojem rinitisa, epistaksama, sinusitisom, upalama srednjeg uha, krustama nazalne sluznice, erozijom i perforacijom nazalnog septuma praćenom deformitetom u vidu sedlastog nosa, zatim subglotičnom stenozom koja može biti i vitalno ugrožavajuće stanje, te konduktivnim gubitkom sluha usled afekcije Eustahijeve tube ili sensoneurinalnim gubitkom sluha usled proširenosti procesa na unutrašnje uho. Na drugom kraju ovog spektruma nalazi se teška, generalizovana bolest koja se ispoljava potencijalno fatalnim pulmo-renalnim sindromom. Tada se u plućima radiografski nalaze nodulusi, infiltrate, kavitacije, a najdramatičniju kliničku sliku čini razvoj alveolarne hemoragije koja nastaje kao posledica nekrotizirajućeg alveolarnog kapilaritisa, granulomatozne inflamacije ili pulmonalnog arteritisa, a manifestuje se hemoptizijama i respiratornom insuficijencijom. Takođe, u ovoj formi vaskulitisa mogu biti zahvaćeni i oči

(pseudotumor orbite, ulcerozni keratitis, episkleritis, skleritis, uveitis), srce, creva, koža, periferni nervni sistem. Patohistološki substrat ove bolesti predstavlja granulomatozna inflamacija respiratornog trakta te nekrotizirajući vaskulitis dominantno malih do srednjih krvnih sudova, uključujući i nekrotizirajući glomerulonefritis sa nalazom krescenata u Bowmanovom prostoru. Po ACR kriterijumima za postavljanje dijagnoze GPA (tada Wegenerove granulomatoze), potrebno je 3 od sledećih 5 kriterijuma: patološki urinarni sediment (više od 5 eritrocita u vidnom polju, eritrocitni cilindri); hemoptizije; radiografske plućne promene (fiksirani infiltrati, nodulusi, kavitacije); oralne ulceracije, epistaksa, secernacija iz nosa; tipičan histološki nalaz. Kasnije klasifikacije su u primenu uvele i značaj ANCA, te je za GPA tipičan nalaz pozitivnog nalaza cANCA uz antigensku specifičnost ka PR3, ali, kao što je već rečeno, moguće je i postojanje GPA sa antigenskom specifičnošću ka MPO, pa i ANCA negativni vaskulitisi koji po kliničkim karakteristikama ulaze u sastav grupe AAV.

Mikroskopski poliangitis se patohistološki odlikuje "slabo-imunim" nekrotizirajućim vaskulitisom malih, ređe i krvnih sudova srednje veličine, ali bez stvaranja granuloma. Još 1948. godine opisana je "varijanta nodoznog poliarteritisa" sa postojanjem segmentnog krescentnog glomerulonefritisa koja odgovara današnjem MPA, ali se ova bolest ne definiše kao zaseban entitet sve do CHCC iz 1994. Incidenca MPA je 6-8 slučajeva na 1 milion stanovnika. Oko 70-90% bolesnika ima bubrežnu bolest koja se klinički ne razlikuje od one u GPA, a veoma je često, za razliku kod GPA, bubrežna bolest i jedina klinička manifestacija. Osim afekcije bubrega kao najčešće kliničke manifestacije oboljenja, veoma često se javlja i plućna bolest koja se manifestuje hemoptizijama, respiratornom insuficijencijom, a radiografski infiltratima na plućima, pleuralnim izlivom ili intersticijalnom fibrozom. Veoma je retka, za razliku od GPA, afekcija gornjeg respiratornog trakta. Pored navedenog javlja se i afekcija kože, gastrointestinalnog trakta i perifernog nervnog sistema u vidu mononeuritis multipleksa. Za MPA tipičan je nalaz pozitivne pANCA uz antigensku specifičnost ka MPO, ali, kao što je već rečeno, moguće je i postojanje MPA sa antigenskom specifičnošću ka PR3.

Eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom je forma vaskulitisa koja zahvata dominantno male krvne, a karakteriše se anamnestičkim podacima o postojanju astme ili teškog alergijskog rinitisa kao i periferne eozinofilije. Najvažniji ciljni organ za ovu formu AAV je srce, te je insuficijencija srca jedan od glavnih uzrok smrti ovih bolesnika. Česte su i manifestacije bolesti na plućima, gornjem respiratornom traktu (alergijski rhinitis, nazalni polipi, hronični rinosinusitis, otitis media, senzorineuralni gubitak sluha), perifernim nervima i koži. Karakteristično je udružena sa pojavom astme, perifernom eozinofilijom od preko 10% I nalazom nekrotizirajućeg vaskulitisa te ekstravaskularnih nekrotizirajućih granuloma, obično sa infiltracijom eozinofilnih granulocita. Incidenca EGPA je 1-3 slučaja na 1 milion stanovnika. Prema ACR kriterijumima, za postavljanje dijagnoze EGPA (ranije Churg Strauss sindroma) potrebno je ispuniti 4 od sledećih 6 kriterijuma: astma; periferna eozinofilija preko 10%; mononeuropatija i/ili polineuropatija; prisustvo nefiksiranih pulmonalnih infiltrata; afekcija paranazalnih sinusa i nalaz ekstravaskularnih eozinofila. Bolest bubrega je retka i manifestuje se proteinurijom, mikrohematurijom te narušavanjem bubrežne funkcije različitog, obično blagog do umerenog stepena.

TERAPIJA UDRUŽENIH SA ANCA VASKULITISA

Prognoza nelečenih AAV je veoma loša jer oko 90% bolesnika umire unutar 2 godine od postavljanja dijagnoze, najčešće zbog razvoja respiratorne insuficijencije. Terapijska primena snažnih imunosupresivnih agenasa transformisala je ishod AAV i doprinela petogodišnjem preživljavanju od preko 70%. [14] Uvođenje u terapiju kortikosteroida, pedesetih godina prošlog veka, dovelo je do prvog poboljšanja u prognozi bolesnika sa AAV dok je dalji napredak postignut primenom kombinacije kortikosteroida i ciklofosfamida u indukcionoj terapiji ovih formi vaskulitisa, koja je uvedena šezdesetih godina XX veka. I pored značajno poboljšanog preživljavanja bolesnika sa

AAV, dugotrajno praćenje ovih pacijenata pokazalo je nastanak mnogobrojnih neželjenih efekata ovakve terapije, kao i činjenicu da značajan broj bolesnika sa AAV razvija relaps bolesti, i do 38%. [15] Od neželjenih efekata treba spomenuti poznate nuspojave kortikosteroida, ali i povećan rizik od infekcija, malignih bolesti i kardiovaskularnih bolesti. Iz ovih razloga dizajnirane su različite studije koje su pokušale naći alternativna rešenja u terapiji AAV. Ove studije dovele su do saznanja o mogućnosti kraće indukcione terapije ciklofosfamidom i kasnijeg prebacivanja na drugi imunosupresiv tokom terapije održavanja, zatim o mogućnosti promene metotreksata u slučaju limitirane forme bolesti, odnosno bolesti u kojoj ne postoji afekcija bubrega. U slučaju postojanja AAV sa vitalno ugrožavajućim manifestacijama bolesti kao što su alveolarna hemoragija ili rapidno progresivni glomerulonefritis jasno je dokazana prednost primene plazmafereze u odnosu na pulsnu terapiju kortikosteroidima. U poslednjih desetak godina u terapiju teških formi AAV uvedeno je i monoklonsko antitela na CD20 receptor koje je pokazalo benefit u slučaju primene kod pacijenata refrakternih na dotadašnje modalitete terapije. [16] Sa druge strane, pokušaj uvođenja savremenijih imunosupresivnih lekova kao što je mikofenolat mofetil nije doveo do ohrabrujućih podataka koji bi opravdali njegovu dalju primenu. Takođe, studija sa etanerceptom u terapiji GPA dovela je do prevremenog završetka zbog povećane incidence malignih bolesti kod lečenih pacijenata. Od ranije se zna da infekcije respiratornog trakta mogu dovesti do relapsa bolesti, dominantno kod PR3 pozitivnih bolesnika. Stoga se preporučuje primena trimetoprim-sulfametoksazola u prevenciji relapsa.

Buduća ispitivanja daće odgovor na pitanje da li postoje novi molekuli koji mogu biti upotrebljeni u terapiji AAV.

LITERATURA

1. Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortchreitender allgeimener Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866;1:484-518
2. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: patients and methods. *Arth Rheum* 1990;33:1068-1073
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitidies: proposal of an international consensus conference. *Arth Rheum* 1994;37:187-192
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012. Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitidies. *Arth Rheum* 2013;65(1):1-11
5. Xiao H, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:955-963
6. Zhao C, et al. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase-3 and the glomerular basement membrane are present in normal individuals. *Kidney Int* 2010;78:590-597
7. Davies DJ, et al. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ* 1982;285:606
8. Van der Woude FJ, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegeners granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-429
9. Yashiro M, et al. Significantly high regional morbidity of mop-ANCA-related angiitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kid Dis* 2000;35:889-895
10. Schönermarck U, et al. Pathogenesis of anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis:challenges and solutions 2014. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:i46-i52
11. Konstantinov KN, et al. Infections and antineutrophil cytoplasmic antibodies: triggering

mechanisms. *Autoimm Rev* 2015;14:201-203
12. Bogdanos DP, et al. Infectomics and autoinfectomics: a tool to study infectious-induced autoimmunity. *Lupus* 2015;24:364-373
13. Watts RA, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of ANCA associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:i14-i22
14. Flossman O, et al. Long term patient survival in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488-494
15. Walsh M, et al. Risk factors for relapse of ANCA associated vasculitis. *Arth Rheum* 2012;64:542-548
16. Kallenberg CGM, Hauser T. B-cell therapy in ANCA associated vasculitis. *Nephrol Dial Transpl* 2015;30:i114-i122

S U M M A R Y

[1] Department of nephrology and clinical immunology, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad
[2] University of Novi Sad, Medical School

ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES (ANCA) ASSOCIATED VASCULITIDIES

DEJAN ĆELIĆ [1,2]

Vasculitidies represents inflammatory diseases of blood vessels that leads to compromitation of blood flow of affected vessels. Consequence of that is ischemia of target tissues.

According to the modified Chapel Hill consensus conference of vasculitidies, ANCA associated vasculitidies (AAV) belongs to the special subgroup of vasculitidies that dominantly affects small blood vessels and are comprised of Granulomatosis with polyangiitis, Microscopic polyangiitis and Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Two main antigenic targets important for the AAV are proteinase 3 (PR3) and myeloperoxidase (MPO). Link between genetic factors and environment is very important for the etiopatogenesis of AAV. Clinical presentation of AAV can be very different, with kidney and lung affection being most important from the prognostic point of view. Before the introduction of immunosuppressive therapy, prognosis of AAV patients was very poor. Introduction of this kind of therapy changed the perspective of patients with AAV. Nowdays, we have many therapeutic options for the treatment of patients with AAV, including kidney transplantation in patients with end stage kidney disease. More thab 30 years elapsed after the ANCA has been found. During that time we have learned much about the pathogenesis of AAV, which is the basic condition for the development of treatment for these patients.

Future experiments will show us are there some new molecules for the therapy of this serious diseases.

Key words: vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies

PL 05.

Klinika za reumatologiju VMA, Beograd

OŠTEĆENJE PERIFERNOG NERVNOG SISTEMA U REUMATSKIM BOLESTIMA

MILAN PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Zapaljenske reumatske bolesti često su praćene poremećajima nervnog sistema, najčešće sistemski eritemski lupus, primarni Sjögren-ov sindrom, reumatoidni artritis i sistemski vaskulitisi. Pored poremećaja u centralnom nervnom sistemu koji utiču na mortalitet ovih bolesnika, oštećenja perifernog nervnog sistema nisu retkost u ovim oboljenjima. Poremećaji perifernog nervnog sistema mogu da prethode ispoljavanju bolesti i češći su kod formi bolesti sa visokom aktivnošću. Rano prepoznavanje i lečenje periferne neuropatije u zapaljenskim reumatskim bolestima je od velike važnosti, s obzirom da periferna neuropatija značajno utiče na tok bolesti, kvalitet života, pa i preživljavanje. Terapija ovih poremećaja uključuje lečenje osnovne bolesti glukokortikoidima, imunosupresivnim lekovima, a u težim slučajevima i agresivnijim terapijskim postupcima. Bez obzira na neurološku simptomatologiju, ključnu ulogu u lečenju ima reumatolog. Oštećenje perifernog nervnog sistema u zapaljenskim reumatskim bolestima zahteva dalja predklinička i klinička istraživanja, posebno u sferi ispitivanja patogeneze i terapijskih opcija.*

Ključne reči: periferna neuropatija, mononeuritis multiplex, reumatske bolesti, sistemski eritemski lupus, Sjogren-ov sindrom, reumatoidni artritis

Acta rheum Belgrad 2015; 45 (sapl. 1): 15–19

UVOD

Fokus kod oštećenja nervnog sistema u zapaljenskim reumatskim bolestima je uglavnom na centralnom nervnom sistemu zbog lako uočljive, teške i ponekad dramatične kliničke slike koja prati cerebrovaskularnu bolest (CVD) i konvullzije (kumulativna incidenca veća od 5%) kao i značajne kognitivne poremećaje, glavovolje, poremećaje svesti, aseptični meningitis, poremećaje vida, pokreta, depresiju, akutna konfuzna stanja, psihoze, transverzalni mijelitis i druge koje su relativno ređe (kumulativna incidenca 1-5%). Oštećenja centralnog nervnog sistema su dobro proučena, patogeneza je relativno poznata i pripisuje se različitim mehanizmima, najčešće autoantitelima-mediranoj vaskulopatiji. Tekođe, napravljene su preporuke i razvijeni su algoritmi za njihovo dijagnostikovanje (analize cerebrospinalne tečnosti, EEG, neuropsihološka testiranja, MRI, angiografije) i lečenje (glukokortikoidi, imunosupresivna terapija, pulsne doze ovih lekova, terapijska izmena plazme, antikoagulantna terapija, antipsihotici, antiepileptici…Za pojedine kliničke manifestacije oštećenja centralnog nervnog sistema poznati su i biomarkeri koji imaju manju ili veću, sigurnu ili moguću prediktivnu vrednost i značaj u dijagnostici, prognozi i lečenju ovih sindroma (antifosfolipidna antitela u trombotičnom obliku CVD, konvulzijama, horei, antitela prema akvaporinu 4 u optičkom neuritisu…).

Neurološke menifestacije zapaljenskih reumatskih bolesti uključuju i sindrome perifernog i autonomnog nervnog sistema koji se često previde, ne priznaje im se veći značaj jer imaju blažu i lakšu kliničku prezentaciju ili se njihova pojava vezuje za terapiju bolesti, životno doba pacijenta

i komorbiditete (hipotireoza, degenerativna bolest kičme, dijabetes). Izuzetak su ANCA pozitivni vaskulitisi i kriglobulinemijski vaskulitisi kod kojih je oštećenje perifernog nervnog sistema sastavni deo klasifikacionih kriterijuma i obično je udružena sa sistemskim manifestacijama i palpabilnom purpurom.

Vrste periferne neuropatije (PN) u zapaljenskim reumatskim bolestima

Na osnovu kliničkih, elektrofizioloških i histoloških kriterijuma, najčešći oblici PN u zapaljenskim reumatskim bolestima su [1, 2]:

1. čista senzorna polineuropatija usled degeneracije aksona senzornih vlakana
2. senzomotorna polineuropatija sa oštećenjem senzornih i motornih aksona
3. mononeuritis multiplex
4. autonomna neuropatija
5. senzorna ataksija usled oštećenja proprioceptivnih velikih vlakana (ganglionopatija)
6. bolne dizestezije usled oštećenja malih aksonskih vlakana u koži
7. autoimuna demijelinizirajuća polineuropatija

U zapaljenskim reumatskim bolestima, PN se može dokazati kod 30% bolesnika, a među njima kod 39% sensomotorna polineuropatija, kod 33% mononeuritis multiplex, kod 11% čista senzorna polineuropatija, a kod 18% drugi oblici [3]. Najčešće je PN bila udružena sa vaskulitisom, dok su bolesnici sa sistemkim eritemskim lupusom (SLE) imali najširi spektar kliničkih oblika PN. Podjednako, PN se ispoljava u početku (obično u vaskulitisima i primarnom Sjogren-ovom sindromu – pSS) ili tokom bolesti (SLE).

Čista senzorna polineuropatija nastaje usled oštećenja malih nemijelinizovanih aksonskih vlakana,i manifestuje se distalnim simetričnim poremećajem senzibiliteta. Dominira neuropatski bol koji bolesnici opisuju kao razdirući osečaj paljenja, žarenja ili trnjenja. Distribucija bola može da bude i asimetrična, disproporcionalna sa zahvatanjem trupa, lica ili ekstremiteta ("*non-length-dependent distribution*").

Senzomotorna polineuropatija je najčešći oblik PN i pored simetrične i distalne distribucije poremećaja senzibiliteta kliničkom slikom dominiraju i mišićna slabost i poremećaj tetivnih refleksa.

Mononeuritis multiplex je sindrom bolne, asimetrične, asinhrone, senzorne i motorne PN koja uključuje oštećenje najmanje dva izolovana nervna područja. Od svih oblika PN, mononeuritis multiplex se smatra specifičnošću zapaljenskih reumatskih bolesti jer prema nekim analizama kod 31% bolesnika sa ovim oblikom PN je dijagnostikovana reumatska bolest [4].

Autonomna neuropatija je posledica oštećenja autonomnih nervnih vlakana sa ekspirimiranjem simptoma od strane autonomnog nervnog sistema. Klinički se obično manifestuje širokim spektrom simptoma, ortostatskom hipotenzijom, posturalnom simptomatologijom, sinkopom, anhidrozom i kompenzatornim preteranim znojenjem, gastrointestinalnim dismotilitetom, disfunkcijom mokraćne bešike, seksualnom disfunkcijom.

Sensorna ataksija je pormećaj koordinacije pokreta koji nije posledica cerebelarne disfunkcije već poremećaj senzorne kontrole pokreta, često je prati pseudoatetoza, poremećaj balansa uz odsustvo dizartrije i nistagmusa.

Bolne dizestezije se izolovano ispoljavaju nepirjatnim i bolnim osećajem dodira, a autoimune demijelinizirajuće polineuropatije tipa Guillain-Barré sindroma su najteži retki oblici PN u zapaljenskim reumatskim bolestima.

U osnovi patogeneze PN u zapaljenskim reumatskim bolestima, inflamacija spinalnog gangliona dorzalnog korena spinalnih živaca i vaskulitis *vasa nervorum* perifernih nerava su najčešći patoanatomski supstrat i patogenetski mehanizam u njihovom nastanku. Prema novijim istraživanjima u oštećenju perifernog nervnog sistema u reumatskim bolestima izvestan značaj imaju Th17-limfociti i citokin Il-17A koji je zadužen za neuroimune interakcije. Receptor za Il-17A je prisutan u nervnom tkivu, Il-17A direktno utiče na aktivnost neurona preko neuronskih satelitskih ćelija i imunskih ćelija. Efekti Il-17A na ganglione dorzalnih korenova spinalnih živaca doprinose povišenoj nocicepciji u inflamatornom i neuropatskom bolu [5]. Il-17A takođe ima ulogu u stimulaciji simpatičkog dela autnomnog nervnog sistema.

Periferna neuropatija u SLE

Prema retrospektivnoj analizi 1533 bolesnika sa SLE, oštećenje perifernog nervnog sistema ima oko 14% bolesnika [6]. Najčešće se dijagnostikuju senzomotorna i čista senzorna polineuropatija (56%), kao i mononeuritis multiplex (9%) kada dominiraju asimetrična prezentacija i zahvat distalnih (suralnih i peronealnih) nerava donjih esktremiteta. Pacijenti sa izraženom PN u SLE imaju i češću zahvaćenost centralnog nervnog sistema, veću aktivnost bolesti i niži kvalitet života (procenjeno kroz SF-36). Nasuprot tome, u retrospektivnoj analizi kineskih autora kod 4942 bolesnika sa SLE, prevalenca PN je registrovana kod samo 1,5%, od čega senzomotorna i čista senzorna polineuropatija u 59,5%, mononeuritis multiplex u 13,9%, kranijalna neuropatija u 12,7%, pridružena miastenija gravis u 10,1%, neuropatija autonomnog nervnog sistema u 2,5% i akutna inflamatorna demijelinizujuća poliradikuloneuropatija u 1,3% bolesnika [7]. U odnosu na bolesnike bez PN kod bolesnika se češće ispoljavaju febrilnost, mukokutane manifestacije, arthritis, miozitis i istovremeno oštećenje centralnog nervnog sistema. Imunoserološke karakteristike povezane sa PN su pozitivna anti-Sm antitela, povišen imunoglobulin G, i snižena C3 komponenta komplementa), pri čemu najveći rizik za ispoljavanje PN ima povišena koncentracija IgG (2,55). U dvadesetpetogodišnjoj retrospektivnoj analizi Oomatia i saradnika, kod 2097 bolesnika sa SLE, prevalenca PN iznosila je 5,9%, pri čemu je kod dve trećine PN posledica isključivo SLE [8]. Prema retrospektivnim podacima Su-a i koautora, kod 559 bolesnika sa SLE i lupus nefritisom, prevalenca PN je oko 2,68%, od čega 73.33% ima mešovitu senzo-motornu polineuropatiju [9], Među svim imunoserološkim markerima, pozitivna anti-Ro antitela su najznačajnije povezana sa PN u SLE. S obzirom na akutnu kliničku prezentaciju, mononeuritis mupltiplex se u malim serijama bolesnika sa SLE ističe kao najtežii oblik oštećenja perifernog nervnog sistema [10, 11]. Ovaj oblik PN je uvek udružen sa visokom aktivnošću SLE, mada može da prethodi ispoljavanju SLE [12].

Periferna neuropatija u pSS

Oštećenja perifernog nervnog sistema su najčešće i nabolje proučene u pSS (prema različitim studijama učestalost im je od 10 do 60%, sa čistom ili predominantnom senzornom polineuropatijom kao najčešćim oblikom ali kada bi se objedinili prezentacija, objektivni pregled, elektrofiziološka ispitivanja, biopsija mišića i nerava, klinički značaj postoji u samo 1,8% bolesnika [13, 14]. Prema Texieira i saradnicima, neurološka simptomatologija u pSS se registruje kod oko 28% bolesnika, a kod oko 12% prethodi dijagnozi oboljenja [15]. Ovi bolesnici pacijenti češće imaju konstitucionalne simptome nego artrikularne vanžlezdane manifestacije. Kod 25% bolesnika sap SS, PN je vodeća ili prva klinička manifestacija bolesti [16]. Retrospektivnom analizom 563 bolesnika sa pSS, PN se potvrđuje kod 10% bolesnika [17]. Najčešći oblici su senzomotorna polineuropatija (n=24), čista senzorna polineuropatija (n=15) i mononeuritis multiplex (n=15). Progresivni tok i pored terapije (procenjeno preko MOHS skale) ima 12% aksonalnih senzomotornih polineuropatija, 13% mononeuritis multiplex, i 47% čistih senzornih polineuropatija. Na preživljavanje ovih bolesnika značajno su uticali mononeuritis multiplex i aksonalna senzomotorna polineuropatija. Prisustvo i anti-Ro i anti-La antitela šest puta povećava rizik od ispoljavanja PN u pSS, a samo antiRo 5,7

puta [18]. Prema Hsu i saradnicima, anti- β 2 glikoprotein I i pozitivna p-ANCA mogu da služe kao eventualni serološki biomarkeri PN u pSS [19].

Periferna neuropatija u reumatoidnom artritisu (RA)

Oštećenje perifernog nervnog sistema u RA je ređe nego u drugim reumatskim bolestima ili se često pogrešno interpretira artritisom ili mehaničkim oštećenjem perifernih nerava usled strukturnih promena zglobova [20]. PN u RA se može ispoljiti naglo ili postepeno, ali prevalence ne prelazi 3% [21, 22]. Sa druge strane, bolesnici sa RA imaju češću autonomnu polineuropatiju, tj značajno smanjenu parasimpatičku aktivnost u donosu na zdrave osobe. Povišene koncentracije IL-1β u cerebrospinalnoj tečnosti mogu biti odgovorne i u inverznoj su korelaciji sa parasimpatičkom aktivnošću [23]. Pri tome dominiraju ortostatski i funkcionalni gastrointestinalni poremećaji [9].

ZAKLJUČAK

Pravovremeno prepoznavanje oštećenja perifernog nervnog sistema u reumatskim bolestima može uticati na dijagnozu bolesti, tok i shod lečenja, kvalitet života, pa i preživljavanje. Mada je lečenje ovih neuroloških stanja obično usmereno na lečenje primarnog oboljenja, neki oblici PN, posebno rapidno-progresivni mononeuritis multiplex mogu zahtevati snažniju terapiju. Manje izraženi oblici se obično leče glukokortikoidima i imunosupresivnom terapijom (Azatioprin, Metotreksat) koja ima za cilj smanjenje doze glukokortikoida. U težim slučajevima, Ciklofosfamid i terapijska izmena plazme su najefikasnija terapija. Rituksimab se nameće kao alternativa sa sve više dokaza o efikasnosti u lečenju težih oblika PN u zapaljenskim reumatskim bolestima.

LITERATURA

1. Sciascia S, Bertolaccini ML, Baldovino S, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. Autoimmun Rev 2013; 12 (3): 426-9.
2. Gotkine M, Vaknin-Dembinsky A. Neurologic manifestations of systemic immunopathological diseases. Curr Treat Options Neurol 2012; 14 (3): 276-92.
3. Servioli L, Pérez C, Consani S, Suárez A, Sehabiaga G, Collazo C, Catalá G. Prevalence and characteristics of immunomediated neuropathies in a group of patients with autoimmune diseases. J Clin Neuromuscul Dis 2007; 9 (2): 285-90.
4. Hellmann DB, Laing TJ, Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Parry GJ. Mononeuritis multiplex: the yield of evaluations for occult rheumatic diseases. Medicine (Baltimore) 1988; 67 (3): 145-53.
5. Moynes DM, Vanner SJ, Lomax AE. Participation of interleukin 17A in neuroimmune interactions. Brain Behav Immun 2014; 41: 1-9.
6. Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2011; 41 (2): 203-11.
7. Xianbin W, Mingyu W, Dong X, Huiying L, Yan X, Fengchun Z, Xiaofeng Z. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. Medicine (Baltimore) 2015; 94 (11): e625.
8. Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. Arthritis Rheumatol 2014; 66 (4): 1000-9.
9. Su YJ, Huang CR, Chang WN, Tsai NW, Kung CT, Lin WC, Huang CC, Su CM, Cheng BC, Chang YT, Lu CH. The association between autoantibodies and peripheral neuropathy in lupus nephritis. Biomed Res Int 2014; 524-94.
10. Bhowmik A, Banerjee P. Mononeuritis multiplex complicating systemic lupus erythematosus. Indian Pediatr 2012; 49 (7): 581-2.
11. Yamashita H, Eri T, Ueda Y, Ozaki T, Takahashi H, Tsuno T, Takahashi Y, Kano T, Mimori A. Diagnosis and treatment of primary Sjögren syndrome-associated peripheralneuropathy: a six-case series. Mod Rheumatol 2013; 23 (5): 925-33.
12. Martinez-Taboada VM, Alonso RB, Armona J, Fernandez-Sueiro JL, Gonzalez Vela C, Rodriguez-Valverde V. Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. Lupus. 1996; 5(1): 74-6.
13. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Mamali I, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Dalakas MC. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. J Autoimmun 2012; 39 (1-2): 27-33.
14. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Stamboulis E, Routsias JG, Tzartos SJ, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Dalakas MC. Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: a new reappraisal. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82 (7): 798-802.
15. Teixeira F, Moreira I, Silva AM, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Neurological involvement in Primary Sjögren Syndrome. Acta Reumatol Port; 38 (1): 29-36.
16. Fauchais AL, Magy L, Vidal E. Central and peripheral neurological complications of primary Sjögren's syndrome. Presse Med 2012; 41 (9 Pt 2): 485-93.
17. Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, Retamozo S, Gandía M, Pérez-Alvarez R,Soto-Cárdenas MJ, Sisó A, Valls-Solé J, Graus F, Ramos-Casals M. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2013; 31 (1): 103-10.
18. Scofield AK, Radfar L, Ice JA, Vista E, Anaya JM, Houston G, Lewis D, Stone DU, Chodosh J, Hefner K, Lessard CJ,Moser KL, Scofield RH. Relation of sensory peripheral neuropathy in Sjögren syndrome to anti-Ro/SSA. J Clin Rheumatol 2012; 18 (6): 290-3.
19. Hsu CW, Su YJ, Chang WN, Tsai NW, Chiu WC, Cheng BC, Su CM, Huang CR, Chang YT, Lu CH. The association between serological biomarkers and primary Sjogren's syndrome associated with peripheral polyneuropathy. Biomed Res Int 2014; 902-7. doi:
20. Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. Rheumatol Int 2008; 28 (10): 951-7.
21. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2012; 31(1): 1-12.
22. Eser F, Garip Y, Bodur H. Extraarticular manifestations in Turkish patients with rheumatoid arthritis: impact of EAMs on the health-related quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. Rheumatol Int 2012; 32(6): 1521-5.
23. Kosek E, Altawil R, Kadetoff D, Finn A, Westman M, Le Maître E, Andersson M, Jensen-Urstad M, Lampa J. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain--interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. J Neuroimmunol 2015; 280: 49-55.

S U M M A R Y

Clinic of rheumatology MMA, Belgrade

DISORDERS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN RHEUMATIC DISEASES

MILAN PETRONIJEVIĆ

Systemic immunopathological diseases with prominent neurological features include systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, and the systemic vasculitides. These systemic conditions can affect the nervous system in diverse ways. Central nervous system involvement is one of the major causes of morbidity and mortality in rheumatic diseases. But, clinical manifestations can involve both the central and peripheral nervous systems, and they must be differentiated from metabolic complications, drug-induced toxicity and co morbidities. Recognition and treatment of peripheral neuropathy in rheumatic diseases continues to represent a major diagnostic challenge. Recognizing the pattern of these conditions is critical in a timely manner. In many cases, the peripheral neuropathy heralds the onset of the systemic condition. The prevalence of peripheral neuropathy in rheumatic diseases occurs more frequently in patients with an active form of the disease and it can influence course of disease, quality of life, even survival. Although treatment of these conditions is usually directed at the underlying systemic disease, discovery of certain types of neurological involvement such as rapidly progressive mononeuritis multiplex may often necessitate more robust immunosuppressive therapy. The optimal therapy in these conditions must be coordinated by rheumatologists and rarely address the neurological complications in isolation. This field needs further exploration of basic neuroimmunological mechanisms of peripheral neural injury in rheumatic diseases and controlled treatment trials.

Key words: peripheral neuropathy, mononeuritis multiplex, rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis

PL 06.

Uvea centar, Centar za dijagnostiku i lečenje bolesti oka, Beograd

UVEITIS I VASKULITIS RETINE UDRUŽENI SA BOLESTIMA KOŠTANO – ZGLOBNOG SISTEMA I VEZIVNOG TKIVA

ANKA STANOJEVIĆ – PAOVIĆ

***KRATAK SADRŽAJ**: Ovaj rad je pregled zapaljenja uvee i susednih struktura: krvnih sudova mrežnjače, očnog živca i žute mrlje udruženo sa zapaljenjima koštano – zglobnog sistema i bolestima vezivnog tkiva. Kod odraslih ova grupa bolesti uključuje seronegativne atropatije, kolagenoze i sistemske vaskulitise sa zahvatanjem uvee, sklere, rožnjače i krvnih sudova retine, a kod dece neinfektivne uveitise: juvenilni idiopatski uveitis (JIA) i seronegativne artropatije (ankilozirajući spondilitis, psorijatični artritis i reakrivni artritis – Reiter). Najčesća očna manifestacija je zapaljenje sudovne opne oka tj. uvee, uveitis. Uveitis kod ove grupe bolesti je najčešće prednji, bilateralni, recidivirajući, praćen nizom komplikacija na prednjem (u vidu katarakte, glaukoma i pojasne degeneracije rozn̄ače) i zadnjem (cistoidni edem makule i druge retinalne komplikacije) segmentu oka. Posebna grupa zapaljenja oka su retinalni vaskulitisi, zapaljenja krvnih sudova očnog dna, povezana sa sistemskim vaskulitisima i sistemskim bolestima vezivnog tkiva uključujući i koštano – zglobni sistem (gigantocelularni arteritis – Horton, periarteritis nodosa, Wegener, sistemski lupus, Behcet-ova bolest, itd). Reumatolog u svojoj praksi ima priliku da se sretne sa bolestima iz grupe kako primarnih tako i sekundarnih vaskulitisa. Primarni vaskulitis se definiše kao zapaljenje krvnih sudova, lokalizovano u više sistema i organa. Dijagnostički pristup obuhvata detaljan pregled svih sistema i organa gde se vaskulitis najčešće lokalizuje a to su: koža, zglobovi, bubrezi, CNS, pluća, nazalna i oralna sluzokoža.*

Na osnovu anamneze i kliničkog pregleda (kliničkih znakova i simptoma na oku i drugim sistemima i organima) može se predpostaviti etiologija bolesti. Dijagnostika uveitisa je klinička i labaratoriska. Opšti principi lečenja su: lokalna primena kortikosteroidne terapije (u vidu kapi i injekcija), nestreoidnih antiflogistika i midrijatika, kod težih slučajeva sistemski se primenjuju kortikosteroidi. Za lečenje ovih bolesti takodje se koristi imunosupresivna i biološka terapija. Dijagnostički i terapijski pristup kod uveitisa udruženog sa bolestima koštano – zglobnog sistema, vezivnog tkiva i vaskulitisa zahteva multidisciplinarni pristup.

Ključne reči: uveitis, zapaljenje koštano – zglobnog sistema, kolagenoze, sistemski vaskulitis, retinalni vaskulitis.

Acta rheum Belgrad 2015; 45 (sapl. 1): 21-31

ETIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA UVEITISA

Ovaj rad je pregled zapaljenja uvee i susednih struktura: krvnih sudova mrežnjače, očog živca i žute mrlje udruženo sa zapaljenjima koštano – zglobnog sistema i bolestima vezivnog tkiva.

Uveitis je zapaljenje sudovne opne oka. Poreklo zapaljenja može biti endogeno i egzogeno.

Endogeni uveitisi su uvealne manifestacije sistemskih bolesti; autoimunska reakcija na antigene oka i antigene tj. patogene koji su prodrli u oko. Endogeni uveitisi mogu biti neinfektivne i infektivene prirode.

Egzogeni uveitisi su zapaljenja uvee nastala posle povrede ili hirurške intervencije na oku.

Uveitisi povezani sa bolestima koštano – zglobnog sistema i bolestima vezivnog tkiva su neinfektivne, autoimunske bolesti.

Posebna grupa zapaljenja oka su retinalni vaskulitisi, zapaljenja krvnih sudova očnog dna, povezana sa sistemskim vaskulitisima i sistemskim bolestima vezivnog tkiva uključujući i koštano – zglobni sistem.

Prema lokalizaciji zapaljenskog procesa u uvei, uveitisi se dele na prednje, zadnje, intermedijalne i totalne, kao i vaskulitise retine sa ili bez zahvatanja očnog živca. Oboljenje žute mrlje može biti komplikacija zapaljenja pojedinačnjih lokalizacija zapaljenskog procesa.

Prema patoanatomskim karakteristikama zapaljenska reakcija u uvei može biti granulomatoznog i negranulomatoznog tipa.

Akutni, hronični i recidivirajuci tok bolesti se odredjuju na osnovu toka, trajanja i evolucije bolesti.

Oboljenja *koštano – zglobnog sistema zapaljenske prirode kod odraslih i dece mogu biti povezana sa uveitičnim procesom.* Kod odraslih su to seronegativne atropatije, kolagenoze i sistemski vaskulitisi sa zahvatanjem uvee, sklere, rožnjace i krvnih sudova retine, dok su kod dece neinfektivni uveitisi kao što su juvenilni idiopatski uveitis (JIA) i seronegativne artropatije tj.: ankilozirajući spondilitis, psorijatični artritis i reakrivni artritis.

Pojedini sistemski klinički znaci i simptomi mogu da ukažu na povezanost bolesti koštano – zglobnog sistema, vezivnog tkiva i oka.

Aftozne ulceracije (Reiter i Crohn-ova bolest); **artritis** (sakroiliitis, juvenilni idiopatski artritis (JIA), inflamatorna bolest creva, reaktivni artritis, psorijaza, sistemski eritematozni lupus, recidivirajući polihondritis, poliarteritis nodoza); **cistitis** (Whipple-ova bolest, reaktivni artritis tj. Reiter); **dijarea** (inflamatorna bolest creva, Cogan-ov sindrom i reaktivni artritis); **epididimitis** (reaktivni artritis); **genitalne ulceracije** (reaktivni artritis); **hematurija** (poliarteritis nodoza, sistemski lupus); **vaskulitis** (sistemski lupus, poliarteritis nodoza, Cogan-ov sindrom, Wegener-ova bolest, skleroderma, dermato i polimiozitis); **prostatitis** (reaktivni artritis, Wipple-ova bolest); **sinuzitis** (Wegener-ova bolest); **cvorici na kozi** (Crohn-ova bolest, ulcerativni kolitis); **ospe na kozi** (sistemski lupus, ulcerozni kolitis, reaktivni psorijatični artritis) su klinički znaci koji mogu da ukažu na odredjenu etiologiju bolesti.

Pojedini oftalmoloski klinički znaci mogu da ukažu na povezanost zapaljenja oka sa oboljenjem koštano – zglobnog sistema i vezivnog tkiva. **Pojasna degeneracija rožnjace** (JIA); **hipopion** (seronegativne artropatije); **odsustvo cilijarne hiperemije "mirno oko"** (JIA); **skleritis udružen sa prednjim uveitisom** (seronegativne artropatije, kolagenoza); **zadnje sinehije** (hronični uveitis kod JIA, Behcet-ova bolest i seronegativna artropatija), **"Cotton Wool" plaže** (sistemski lupus); **cistoidni edem makule** (retinalni vaskulitisi) su oftalmološki znaci koji mogu da ukažu na odredjenu etiologiju bolesti.

Dijagnostički pristup uveitisima

Dijagnostički pristup je multidisciplinaran I obuhvata: epidemiološku anketu, oftalmološki pregled (mikroskopski), dopunske oftalmološke metode dijagnostike (optičku koherentnu tomografiju (OCT), fluoresceinsku angiografiju (FA), indocijanin 'green' angiogragiju (ICG)), laboratorijska ispitivanja (osnovna I dopunska). U zavisnosti od predpostavljene dijagnoze, a na osnovu epidemiološke ankete I detaljnog oftalmološkog pregleda, obavljaju se dopunska klinička ispitivanja kao što su: reumatološki, otorinolaringološki (ORL), pulmološki, ginekološki, neurološki, nefrološki I drugi pregledi.

ZAPALJENSKI REUMATIZAM I UVEITIS

Seronegativne spondiloartropatje su grupe bolesti koje imaju zajedničke kliničke, patološke I imunogenetske karakteristike. Oboljenje se najčešće javlja kod odraslih, medjutim postoje I njihovi juvenilni oblici. Ova grupa bolesti uključuje: sakroiliitis (rentgenski dokazan), sa ili bez spondilitisa,

sa naznačenom tendencom ka kalcifikaciji I osifikaciji ligamenata, zapaljenski asimetrični periferni artritis, predominantno donjih delova kičme, odsustvo reumatoidnih faktora ili antinukleusnih antitela (ANA), čvrstu udruženost sa HLA B27 antigenom, tendencu ka zapaljenju oka, najčešće u obliku prednjeg uveitisa, mukokutane lezije (varijabilno) i ponekad srčane anomalije.

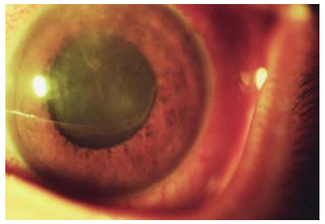
Seronegativne spondiloartropatije su: ankilozirajući spondilitis (AS), reaktivni artritis (ReA (Reiter)), psorijatični artritis (PA), inflamatorna bolest creva ((IRB) Crohne-ova bolest, ulcerozni koliitis, Wipple-ova bolest) i juvenilni početak spondiloartropatije (HLA B27 pozitivni JIA).

Ankilozirajući spondilitis

Ankilozirajući spondilitis je hronično sistemsko autoimunsko oboljenje nepoznate etiologije koje se karakteriše zapaljenjem, sakrolijačnih zglobova I zglobova kičme, prvi put opisano na Egipatskim mumijama. Pored artritisa, ankilozirajući spondilitis se karakteriše I ekstra artikularnim manifestacijama kao što je prednji uveitis (25% pacijenata pre ili u toku ankilozirajućeg spondilitisa).

Sistemske manifestacije su: bolovi u ukočenost u donjem delu kičme, duže od 3 meseca koji ne popuštaju kod odmora, ograničena pokretljivost lumbalne kičme, sagitalno I u frontalnog ravni, kao I rentgenski dokazan sakroiliitis.

Očne manifestacije ankilozirajućeg spondilitisa su: prednji, akutni, tipično unilateralni ali može biti I bilateralni, negranulomatozni, recidivirajući, serofibrinozni uveitis koji se karakteriše perilimbalnom hiperemijom rožnjače, sivkastim precipitatima na endotelu rožnjače, eksudacijom u prednjoj očnoj komori, fibrinom u prednjoj očnoj komori I predelu zenice i zadnjim sinehijama. Ćelijski tyndall može biti veoma izražen u vidu hipopiona [slike 1].



Slika 1. Prednji serofibrinozni uveitis
(cilijarna hiperemija, eksudacija u prednjoj očnoj komori).

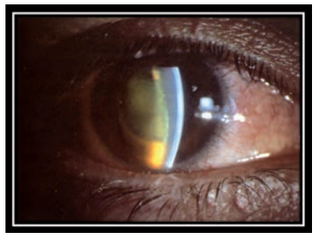
Kod ankilozirajućeg spondilitisa zapaljenski proces najčesće nije lokalizovan na zadnjem segmentu oka. U težim slučajevima bolesti može doći do razvoja papilitisa I retinalnog vaskulitisa. Edem makule (ME) je jedna od čestih komplikacija koja se javlja u slučaju težih hroničnih oblika uveitisa kod spondiloartopatije.

Glaukom kao komplikacija uveitisa na prednjem segmentu nastaje kao posledica stvaranja priraslica izmedju dužice I sočiva te stoga očna vodica ne može da otiče iz zadnje u prednju očnu komoru. Za nastanak sekundarnog glaukoma kod prednjeg uveitisa može biti odgovorna I dugotrajna lokalna I sistemska primena kortikosteroida koja takodje može biti I razlog za nastanak komplikovane katarakte. Medjutim, komplikovana uveitična katarakta ,kao jedna od najčešćih komplikacija uveitisa na prednjem segmentu oka, takodje nastaje I kako kao posledica metaboličkih poremećaja u sočivu [slika 2].

Pored prednjeg uveitisa kao najčešća manifestacija sakroilitisa mogu se javiti I druge lokalizacije procesa u oku kako što su konjuktivitis I difuzni prednji skleritis.

Patoanatomski nalaz kod sakroiliitisa je entezopatija tj. zapaljenski proces na mestu insercije ligamenata I kapsule za kost. U kasnijem toku ove lezije osificiraju. Patogenetski se radi o interakciji izmedju genetskih faktora I faktora okoline. Dodatno, postoji hipoteza da je HLA B27 receptor

za bakterijske antigene i faktore koje one oslobadjaju. Na antigensku srodnost izmedju antigena bakterija i HLA B27 struktura, ukazuje i činjenica da infekcija gram negativnim bakterijama može da bude okidač.



Slika 2. Prednji serofibrinozni uveitis (zadnje sinehije, komplikovana katarakta).

Dijagnostika i lečenje

Dijagnoza sakroiliitisa I uveitisa je klini šćžčka, labaratorijska i rentgenska. Pacijenti su muškarci 30 – 40 godina starosti, koji imaju jutarnju ukočenost kičme I akutni, recidivirajući, alternirajući, negranulomatozni, prednji uveitis.

Reumatološkim i RTG pregledom kičme I sakroilijačnih zglobova i labaratorijskim ispitivanjem (sedimentacija (C reaktivni protein (CRP), reumatoidni faktor (RF), ANA, HLA tipizacija) može se potvrditi klinička dijagnoza.

Za lečenje akutnog prednjeg uveitisa kod sakroiliitisa koriste se: kortikosteroidi (lokalno I sistemski), cikloplegici (atropin 1% i/ili tropikamid 1%, koji sprečavaju stvaranje zadnjih sinehija I stoga dovode do dekongestije dužice), imunosupresivni lekovi I biološka terapija. Akutne epizode prednjeg uveitisa se leče učestalim ukapavanjem kortikosteroida (deksametazona na jedan sat i/ili na 5min u toku jednog sata) i cikloplegicima. U slučaju da je prethodno pomenuta terapija nedovoljno efikasna, ordiniraju se periokularne injekcije kortikosteroida (Triamcinolon acetonid 40mg, svake treće nedelje) zajedno sa sistemskom kortikosteroidnom terapijom. U laksim slučajevima prednjeg uveitisa kod sakroiliitisa primenjuju se nesteroidni antiflogistici (lokalno i sistemski). Pokazalo se da, 7.5 – 25mg nedeljno metotreksata (Methotrexate (MTX)) , imunosupresivna terapija) može uspesno da zameni kortikosteroide ili da se primenjuje u kombinaciji sa kortikosteroidnom terapijom. Kod težih oblika bolesti mogu da se koriste i drugi imunosupresivni lekovi uključujući i citostatike (npr. Ciklofosfamid, Azathioprine, Mycophenolate mofetil, Tacrolimus, Ciklosporin A itd.). Bioloska terapija se primenjuje kod pacijenata koji ne reaguju na predhodno pomenutu terapiju, I sastoji se od anti – TNF lekova kao što su Infliksimab (Remicade), Etanercept (Enbrel), Adalimumab (Humira) itd.

Reaktivni artritis

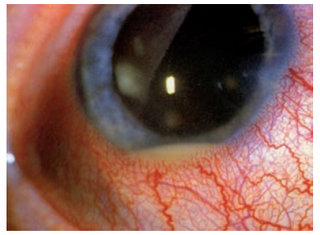
Reaktivni artritis je multisistemsko oboljenje koje dijagnostikuju I prate oftalmolog, reumatolog, urolog I gastroenterolog. Oboljenje se javlja izmedju 18 – 40 godina starosti, češće kod muškaraca nego kod žena, autoimunske je prirode (HLA B27 pozitivan u 75 – 90% slučajeva). Iz urinarnog trakta se mogu izolovati gram negativne bakterije koje su okidač.

1916. godine Hans Reiter je prvi put opisao ovo oboljenje kao trias kliničkih simptoma: artritisa, negonokoknog uretritisa I konjuktivitisa koji su praćeni dizenteričnim epizodama.

Veliki kriterijumi za reaktivni artritis su kako sistemske tako i očne manifestacije koje uključuju: poliartritis, konjuktivitis, prednji uveitis, uretritis, cervicitis, balanitis I 'keratodermu blennorrhagicu'.

Zapaljenje zglobova je najčesća manifestacija bolesti (u 20 – 30% pacijenata), asimetrične lokalizacije i hroničnog ili recidivirajućeg toka. Najčesće zahvaćeni zglobovi su: koleno, lakat falange i ligamenti ili fascije (entezopatija). Ekstrartikularne manifestacije su: zapaljenje genitourinarnog trakta, mukokutane lezije, 'keratoderma blennorrhagica' I srčano oboljenje.

Očne manifestacije su: konjuktivitis (58% slučajeva, ponekad kao prva manifestacija), prednji uveitis (akutni, unilateralni, sa recidivirajućim epizodama, česće kod HLA B27 pozitivnih pacijenata). Ćelijska reakcija je umerena, a kod težih slučajeva javlja se hipopion I stvaraju se zadnje sinehije, sekundarni glaukom (kao posledica stvaranja zadnjih sinehija), skleritis I episkleritis. Retko dolazi do zapaljenja zadnjeg segmenta oka (otoka papile, makule I retinalnog vaskulitisa) [slika 3].



Slika 3. Prednji fibrinopurulentni uveitis (hipopion u prednjoj očnoj komori)

Kao I kod sakroiliitisa, primarno mesto zapaljenja je insercija ligamenata I kapsule za zglob. Od znacaja je udruzenost HLA B27 I reaktivnog artritisa, a u osnovi patogeneze bolesti je teorija molekularne mimikrije ili unakrsne reakcije kod oba sakroiliitisa I reaktivnog artritisa.

Dijagnostika i lečenje

Dijagnostika se sastoji iz kliničke procene (oftalmološke, reumatološke, urološke, gastroenterološke) I radiološke potvrde oboljenja na zglobovima.

Tetrapijski postupak je isti kao I kod sakroiliitisa. Potrebno je lečiti infekciju koja može da bude osnovni okidač za razvoj reaktivnog artritisa (gram negativne bakterije).

Psorijatični artritis i uveitis

Definise se kao trijas: psorijaza, hronični poliartritis i negativan reuma faktor. Sistemseke manifestacije su promene na koži i poliartritis (zahvaćeni su prsti I nokti), a očne manifestacije uključuju prednji akutni negranulomatozni uveitis (7 – 20%), koji se česće javlja kod HLA B27 pozitivnih pacijenata, vaskulitis I cistoidni edem makule (česće kod psorijatičnog u poredjenju sa drugim HLA B27 pozitivnim prednjim uveitisima).

Dijagnostika i lečenje

Dijagnostika se zasniva na kliničkom nalazu: RTG nalaz, klinička slika (dermatološke I reumatološke promene), a lečenje je isto kao I kod drugih HLA B27 pozitivnih uveitisa.

Enteropatijski artritis

Enteropatijski artritis je idiopatska, inflamatorna bolest creva (IBD). Može biti neinfektivne prirode kao što su: Crohn-ova bolest (fokalno granulomatozno oboljenje lokalizovano u ileumu I cekumu) i ulcerozni kolitis (hronično inflamatorno oboljenje koje zahvata mukozu I submukozu rektosigmoidalnog dela creva). Ovoj grupi bolesti pripada i Whipple-iva bolest (uzročnik Tropherinna whippleii), IBD udružena sa sakroiliitisom, spondilitisom I prednjim uveitisom. Prevalencija prednjeg uveitisa kod bolesti koje zahvataju gastrointestinalni trakt je vezana za HLA B27 antigen, a inflamacija je česća na zadnjem segmentu oka (vaskulitis, tromboflebitis).

Dijagnostika i lečenje

Dijagnostika se zasniva na očnim i sistemskim manifestacijama potvrdjenim biopsijom. Lecenje ove bolesti je isto kao i kod drugih seronegativnih artropatija.

JUVENILNI OBLIK SPONDILOARTROPATIJE

Uveitis može da bude udružen sa juvenilnim oblikom spondiloartropatije koji može da bude dijagnostički problem u odnosu na JIA budući da je ILAR koristio juvenilni idiopatski artritis kako naziv za sve oblike zapaljenskog reumatizma kod dece.

Prema ILAR klasifikaciji ("International League of Associations for Rheumatology") zapaljenski reumatizam kod dece obuhvata: sistemski oblik, reuma faktor pozitivan oblik, reuma faktor negativan oblik, oligo artikularni oblik, entezitis, psorijatični artritis, druge artritise koji se ne mogu klasifikovati i JIA.

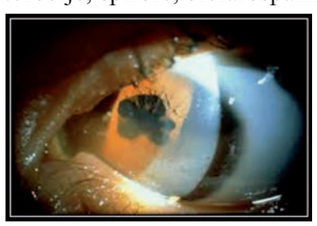
Juvenilni ankilozirajući spondilitis je naziv koji se koristi da se opiše uveitis udružen sa ankilozirajućim spondilitisom kod dece pre 16. godine starosti, koji obuhvata juvenilnu spondiloartropatiju, psorijatični artritis, reaktivni artritis i druge artritise koji se ne mogu klasifikovati. Postoji povezanost sa HLA B27 antigenom.

Očne manifestacije kod juvenilne spondiloartropatije su bilateralni serofibrinozni akutni negranulomatozni prednji uveitis, recidivirajućeg toka (za razliku od JIA kod dece koji je hronični, progresivni, evolutivni).

JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS I UVEITIS

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je sistemsko autoimunsko, multifaktorijalno, oboljenje koje je kod dece, najčesći uzrok prednjeg uveitisa a u čijoj osnovi je genetska predispozicija i/ili moguć okidač kao što je bakterija i virus. Najčesće se javlja kod dece u uzrastu od 6 meseci do 4 godine, i ispoljava se kao: sistemski oblik, koji nije udružen sa uveitisom, oligoartikularni oblik koji zahvata ≤4 zgloba i koji je u 20% slučajeva udružen sa uveitisom i poliartikularni oblik koji obuhvata >4 zgloba i koji je u samo 5% slučajeva udružen sa uveitisom.

Uveitis se kod JIA razlikuje od uveitisa druge etiologije po tome što se zapaljenje javlja i razvija na potpuno mirnom oku (odsustvo fotofobije, epifore, blefarospazma i cilijarne hiperemije) [slika 4].

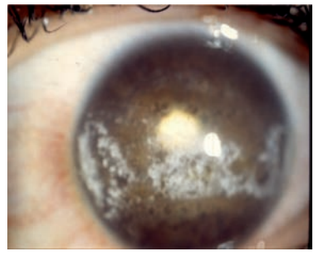


Slika 4. Prednji uveitis kod JIA, eksudacija u CA, zadnje sinehije.

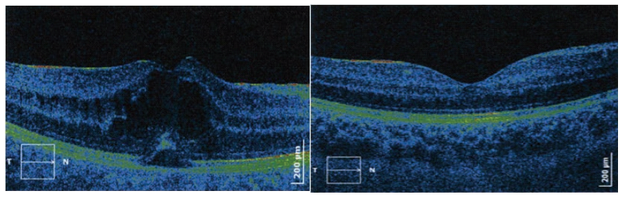
Uveitis se može javiti pre zglobnih manifestacija, kasno se dijagnostikuje, često u stadijumu kada je već doslo do očnih komplikacija, te je stoga potrebno dalje pratiti i lečiti pacijenta u skladu sa tokom bolesti, a mimo postojećih protokola.

Zapaljenje oka kod JIA počinje na podmukao način, asimptomatski, duže vremena neprimećeno, i ponekada se otkriva pri sistematskom pregledu ili kada se pacijent žali na bolove u zglobovima i reumatolog se obrati oftalmologu radi dodatne konsultacije. Markeri za lošu prognozu bolesti su: ANA i HLA DR5 pozitivne osobe, devojčice, početak bolesti u mladjm uzrastu i dijagnostikovane zadnje sinehje pri prvom pregledu.

Kliničke karatketistike ove hronične, evolutivne bolesti su prednji, serofibrinozni, uveitis na mirnom oku. Komplikacije bolesti su kod većine pacijenata, na prednjem segmentu oka u vidu: pojasne degeneracije rožnjače, komplikovane katarakte i sekundarnog glaukoma, a na zadnjem segmentu oka se, kod težih oblika uveitisa, javljaju edema makule i papile [slike 5 i 6].



Slika 5. Komplikacije uveitisa u JIA na prednjem segmentu oka (pojasna degeneracija rožnjače, komplikovana katarakta).



Slika 6. Komplikacija uveitisa u JIA na zadnjem segmentu oka (cistoidni edem makule pre i posle terapije).

Dijagnostika i lečenje

Lečenje artritisa kod JIA: sistemsko u vidu nesteroidnih antiflogistika (Ibuprofena, diklofenaka, naproksena, aspirina), kortikosteroida, i drugih imunosupresivnih lekova (MTX, Tacrolimus, Azathioprine, Mycophenolate mofetil) i bioloska terapija (anti – TNF).

Lečenje uveitisa kod JIA: lokalno u vidu kortikosteroida, midrijatika I cikloplegika, i sistemsko u vidu nesteroidnih antiflogistika (Ibuprofena, diklofenaka i naproksena) i drugih imunosupresivnih lekova (MTX, Tacrolimus, Azathioprine, Mycophenolate mofetil) i anti – TNF).

Hronični reumatski uveitisi kod dece predstavljaju dijagnostički I terapijski problem I vidna prognoza zavisi od vrste i broja zahvaćenih zglobova, tezine I hroniciteta intraokularne inflamacije. Na vreme dijagnostikovani, praćeni I lečeni u skladu sa odgovarajućim dijagnostičkim I terapijskim protokolima imaju bolji anatomski I funkcionalni ishod.

VASKULITIS RETINE I BOLESTI KOŠTANO – ZGLOBNOG SISTEMA I VEZIVNOG TKIVA

Vaskulitisi su heterpogena grupa bolesti kod kojih su pojedini ili svi krvni sudovi u organizmu target tkivo abnormalnog imunog odgovora. Vaskulitis je kliničko patoloski proces koji se karakteriše inflamacijom i nekrozom zida krvnog suda. Može se javiti kao primarni proces ili kao sekundarni fenomen. Kliničke manifestacije zavise od vrste i veličine obolelih krvnih sudova (arterije i vene, zajedno lli pojedinačno).

Na osnovu imunodijagnostičkih markera i histoloških karakteristika vaskulitisi se dele na primarne i sekundarne, pojedine od kojih reumatolog dijagnostikuje i leči.

Primarni vaskulitis se definiše kao zapaljenje krvnih sudova, lokalizovano u više sistema i organa. Dijagnostički pristup obuhvata detaljan pregled svih sistema i organa gde se vaskulitis najčešće lokalizuje tj. kože, zglobova, bubrega, CNS, pluća, nazalne i oralne sluzokože. Prema veličini zahvaćenog krvnog suda vaskulitisi se dele na tri grupe: vaskulitisi većih krvnih sudova (gigantocelularni arteritis – Horton i Takayasu), srednjih krvnih sudova (periarteritis nodosa (PN), Kawasaki), malih krvnih sudova (Wegener, eozinofilni granuloma, Henoch – Schonlein-ova purpura, esencijalna krioglobulinemija i vaskulitis).

Sekundarni vaskulitisi nastaju kao posledica oštećenja sopstvenog patoloskim agensom, nakon čega dolazi do razvoja autoimunske bolesti sa kliničkom slikom vaskulitisa. Sekundarni vaskulitisi su: reumatoidni vaskulitis, Sjogrenov sindrom, ulcerozni kolitis, polihondritis, Cogan-ov sindrom, sarkoidoza, sistemski lupus i Behcet-ova bolest).

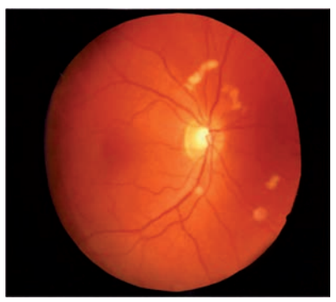
Pojedine bolesti koštano – zglobnog sistema i vezivnog tkiva koje pripadaju grupi primarnih vaskulitisa

Gigantocelularni arteritis – Horton je generalizovani nekrotizirajući arteritis opisan kao arteritis temporalis ili arteritis dzinovskih ćelija, uključuje simptome od strane zglobova (bolovi i ukočenost a posebno ramenog zgloba), srca, CNS i oka. Pogoršanje bolova je ujutru, nakon ustajanja ili nakon fizičkog napora. Ove tegobe mogu da prethode glavnim simptomima u trajanju od više meseci. Oftalmološke manifestacije su: prednja ishemijska oftalmopatija (edem i bledilo papile vidnog živca), ishemija retine i horoidee, uveitis, skleritis, oboljenje ekstraokularnih mišića.

Periarteritis nodosa (PN) je vaskulitis srednjih krvnih sudova, najčešće arterija. Najčešće sistemske manifestacije su na koži (u vidu papulo – petehijalne polimorfne ospe i potkožnih čvorića) kao i bolovi u mišićima, zglobovima i oboljenje bubrega. Očne manifestacije su: episkleritis, marginalni keratitis, prednji uveitis, pseudoinflamatorni sindrom orbite i vaskulitis retine.

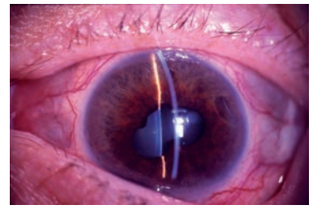
Wegener-ova granulomatoza je primarni vaskulitis malih krvnih sudova, multisistemski nekrozantni granulomatozni vaskulitis, čije su sistemske manifestacije na gornjem respiratornom traktu, plućima, bubrezima, CNS-u, mišićima i zglobovima. Očne manifestacije su u orbiti i suznoj žljezdi (u vidu granuloma), retinalni vaskulitis, uveitis, skleritis i keratititis.

Sistemski lupus je vaskulitis arterija i vena, autoimunsko oboljenje (autoimunska reakcija prema sopstvenim antigenima, nukleoplazmi, nukleusu, citoplazmi i ćelijskoj membrani). Sistemske manifestacije su na kozi, sluzokožama, mišićima, bubrezima i CNS-u. Očne manifestacije su: skleritis, keratitis, orbitalni miozitis, horioretinopatija, prednja ishemijska optikopatija i retinalni vaskulitis (slika 7).



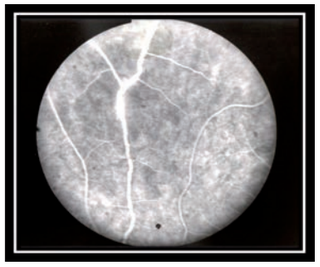
Slika 7. Vaskulitis retine kod SLE (“Cotton Wool“ plaže)

Cogan-ova bolest je autoimunsko oboljenje favorizovano infekcijom (hlamidije i spirohete). Sistemske manifestacije su: nagluvost, arteritis velikih krvnih sudova, kožni raš, oboljenje perifernih i kranijalnih nerava. Očne manifestacije su: skleritis, intersticijalni keratitis i difuzni prednji uveitis (slika 8).

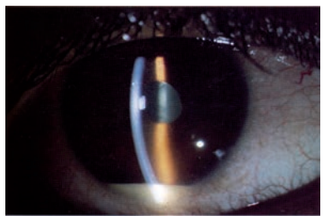


Slika 8. Episkleritis kod Cogan-ove bolesti.

Behcet-ova bolest je sekundarni vaskulitis koji zahvata kožu, sluzokože, digestivni trakt, CNS i oko a praćen je artralgijama. Sistemske manifestacije su: papulozne promene na koži, afte na sluzokložama, ulcerozne promene u digestivnom traktu, bolovi u zglobovima, miokarditis i vaskulitis CNS-a. Očne manifestacije su: retinalni vaskulitis, fibrinopurulentni prednji uveitis, totalni uveitis, papillitis i edem makule. Behcet-ova bolest je najteži oblik uveitisa sa lošim anatomskim i funkciomalnim ishodom (slike 9 i 10).



Slika 9. Vaskulitis retine kod Behcet-ove bolesti



Slika 10. Fibrino purulentni prednji uveitis kod Behcet-ove bolesti.

ZAKLJUČAK

Povezanost bolesti koštano – zglobnog sistema I vezivnog tkiva sa oboljenjem oka postoji kod niza sistemskih bolesti u čijoj osnovi je vaskulitis. Vaskulitis retine se oftalmoloskim pregledom i dodatnim ispitivanjima, kao što su OCT, FA i ICG, može precizno definisati u odnosu na vrstu i veličinu kao i na stepen zahvaćenog krvnog suda. Stoga oftalmoloski pregled može biti od velikog značaja pri postavljanju etiologije sistemskih bolesti – sistemskog vaskulitisa.

LITERATURA

1. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED (2009) Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nature Rev Rheumatol 5: 616–626;
2. Stanojević – Paović A; Uveitis; Belgrade: Shool of Medicine, Belgrade University; 2008 (Serbian);
3. Jelena Paović, Predrag Paović, Miroslav Vukosavljević; Clinical and immunological features of retinal vasculitis in systemic diseases; Vojnosanitetski pregled; Military-medical and pharmaceutical review; 12/2009; 66(12):961-5. DOI: 10.2298/VSP0912961P;
4. A. P. Brezin; Les uveites; 2010;
5. Hoffart C, Sherry DD. Early identification of juvenile idiopathic arthritis. J Musculoskel Med.2010;27:52 – 56. 25. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. J Ophthalmic Vis Res 2011;6(4):259-269;
6. Ronald R Butendieck, Kimberly Parikh, Michael Stewart, Caroline Davidge-Pitts Andy Abril; Systemic Lupus Erythematosus – associated Retinal Vasculitis; The Journal of Rheumatology 05/2012; 39(5):1095-6. DOI:10.3899/jrheum.111462;
7. Hatemi, E. Seyahi, I. Fresko, and V. Hamuryudan, "Behcet's syndrome: a critical digest of the recent literature," Clinical and Experimental Rheumatology, vol.30, no.3, supplement 72, 2012;
8. T. Irfan Kaya; "Genetics of Behc ̧et's disease"; Pathology Research International, vol.2012, Article ID912589, 2012;
9. Pediatric uveitis an update 2013; Pediatric uveitis: An update Parthopratim Dutta Majumder, Jyotirmay Biswas, Oman Journal of Ophthalmology, Vol.6, No.3,2013; pg140-150;
10. Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Research Group. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. Ophthalmology. 2013;120(1):186-92;
11. S. Foster, A.T. Vitale; Diadnosis and treatment of uveitis; 2nd edition; 2013;
12. Jelena Paović, Predrag Paović, Ivanka Zdravković, Goran Ristić, Aleksandra Minić; Clinical manifestations, complications, treatment, and followup, of JIA and JIA associated uveitis; Sci-Afric Journal of Scientific Issues, Research and Essays 08/2014; 2(8):354-364 ((ISSN 2311-6188));

SUMMARY

Uvea center, Clinic for diagnosis and treatment of eye diseases

UVEITIS AND RETINAL VASCULITIS IN ASSOCIATION WITH INFLAMMATION OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND CONNECTIVE TISSUE DISEASES

ANKA STANOJEVIĆ PAOVIĆ

Material presented as part of this manuscript is an overall review of uveitis i.e. an inflammation of the uveal tract and its adjoining structures: retinal blood vessels; optic disc; and the macula, in association with inflammation of the musculoskeletal system and connective tissue diseases. In adults, this group of diseases includes seronegative arthropathies; collagenosis; and systemic uveitis involving uvea; sclera, cornea; and retinal blood vessels, whilst in children it includes non-infectious uveitis: juvenile idiopathic uveitis and seronegative arthropathies (ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; and reactive arthritis – Reiter).

Most common ocular manifestation is the inflammation of the uveal tract, uveitis. Bilateral, anterior, recurrent, uveitis is the most common type of uveitis associated with this group of diseases, which in turn is associated with a number of complications of the anterior (cataract; glaucoma; retinal band degeneration) and posterior (cystoid macular edema and other retinal complications) segments of the eye. Retinal vasculitis, inflamed ocular blood vessels, form a special group of ocular inflammations which are associated with systemic vasculitis and connective tissue diseases including the musculoskeletal system (giantcell arteritis – Horton; periarteritis nodosa; Wegener's granulomatosis; systemic lupus; Behcet's disease; etc.). Rheumatologists in their practice have an opportunity to come across diseases from both groups of primary and secondary vasculitis. Primary vasculitis is defined as inflammation of blood vessels, localized in multiple tissues, organs and systems. Diagnostic approach entails detailed examination of all systems and organs that may be involved in vasculitis such as: skin; joints; kidneys; CNS; lungs; nasal and oral mucous tissue.

Based on history and clinical assessment (clinical signs and symptoms) one can propose the actual etiology of the disease in question. On the other hand, uveitis can be diagnosed clinically and/ with an aid of laboratory tests. Generally, treatment consists of: topical (drops and injections) and, in severe cases, systemic application of corticosteroids; nonsteroidal antiphlogistics; and/ mydriatic. Sometimes treatment of these diseases requires immunosuppressive, biological agents be applied. Diagnosis and treatment of uveitis associated with musculoskeletal system and connective tissue diseases requires that multidisciplinary approach be taken.

Key words: uveitis; inflammation of the musculoskeletal system; collagenosis; systemic vasculitis; retinal vasculitis; and connective tissue disease.

PL 07.

[1] *Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija*
[2] *Medicinski fakultet Univerziteta uBeogradu*

GIHT-VREME ZA PROMENU DIJAGNOSTIČKOG I TERAPIJSKOG PRISTUPA OBOLELIMA

MARIJA RADAK-PEROVIĆ[1,2]

KRATAK SADRŽAJ: *Do skoro su hiperurikemija (HU) i sa njom povezano formiranje kristala mokraćne kiseline smatrani isključivo uzrocima gihta. Na giht se, pak, gledalo kao na akutni recidivantni artritis koji se tek posle dužeg vremena i samo kod izvesnog broja osoba, ukoliko se bolest ne prepozna i/ili nepravilno leči, preobrati u hroničnu i progresivnu inflmatornu bolest.*

Imaging studije gihta suštinski su promenile percepciju ovog problema pokazavši da je giht od početka hronično inflamatorno oboljenje niskog stepena aktivnosti, a da ga epizoda akutnog artritisa samo čini vidljivim. Intraartikularni hiperehoični agregati-tofusi se na laze rano u kliničkom toku simptomatske bolesti pa i u asimptomatskom periodu. Skoro opisan fenomen NEToze u gihtu je deo nove percepcije problema.

Takođe su skorašnja ispitivanja ponudila dokaze da je HU sistemski poremećaj koji, ukoliko je nekontrolisan, može da uzrokuje ne samo pojavu gihta već i pojavu i progresiju renalne i kardiovaskularnih bolesti.

Ovakvi nalazi sugerišu da bi lekovi za kontrolu HU, inhibitori ksantin oksidaze (XO) i urikozurici, mogli postati delom terapije ne samo klinički manifestnog gihta, i to samo u odredjenim indikacijama, i sindroma lize tumora, kako je to sada slučaj, već i asimptomatskog gihta i asimptomatske hiperurikemije (AHU)

*Ključne reči**:** asimptomatska hiperuricemija,asimptomatski giht,imaging studije, NETovi*

Acta rheum Belgrad 2015; 45 (sapl. 1): 33-35

LITERATURA

1. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conagham P, et al. EULAR Evidence Based Recommendations for GOUT. Part I:Diagnosis.. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65: 1301-11.
2. Sivera F,Andres M,Carmona l,Kydd ASR,Moi J,Seth R, et al.Multinational evidence based recommendations for the diagnosis and management of gout:integrating systematic literature rewiew and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3einitiative.Ann Rheum Dis 2014;73:328-35.
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T et al. American College of Rheumatology 2012 Guidelines for management of gout. Part III Therapy and antiinflamatory profylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res. 2012;64:1447-61.
4. Roddy E,Doherty M.Gout. Epidemiology of gout.Arthritis Res Ther 2010;12:223-34.
5. Bardin T,Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions.Curr Opin Rheumatol 2014;26:186-91.
6. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conagham P, et al. EULAR Evidence Based Recommendations for GOUT. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR

Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65: 1312-24.
7. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T et al. American College of Rheumatology 2012 Guidelines for management of gout. Part I systemic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricaemia. Arthritis Care Res. 2012;64:1431-46.
8. Radak-Perović M,Zlatković-Švenda M.Kvalitet terapije kod bolesnika sa gihtom u odnosu na preporuke EU/LARa.Srp Arh Celok Lek 2012;140:719-23.
9. Giamarellos-Bourboulis EJ,Mouktaroudi M, Bodar E, van der Ven J, Kullberg BJ, Netea MG et al. Crystals of Monosodium Urate Monohydrate Enhance Lipopolysaccharide-Induced Realise of Interleukin 1B by Mononuclear Cells through a Caspase 1 Mediated Process. Ann Rhem Dis 2009;68:273-8 .
10. Schauer C,Janko C,Munoz LF,Zhao Y,Kierhofer D,Fray B et al.Aggregated neutrophil extracelular traps limit inflamation by degrading cytokines and chemokines. Nat Med 2014;20:511-17.
11. Czegley C,Biermann M,Weidner D,Hoffmann M,Herrmann M,Schauer C.Monocytes and granulocytes orchestrate induction and resolution of inflammation in gout.Gout and Hyperuricaemia 2014;1:88-03.
12. Pistesky DS.Gout,tophi and the wonders of NETs.Arthritis Rersearch Therapy 2014;16:431-432.
13. Naredo E,Uson J,Jimenez-Palop M,Martinez A,Vincente E,Brito E,et al.Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition:which joints and what findings schould be assesed for diagnosing gout?Ann Rheu Dis 2014;73:1522-1528.
14. Radak-Perović M,Savić V Milutinović S,Zlatković-Švenda M.Ehosonografski nalaz MTP1 kod bolesnika sa gihtom.Srp Arh Celok Lek 2011;139:161-164.
15. Dalbet N,Stamp L.Hyperuricemia and gout:time for a new staging system?Ann Rheu Dis 2014;73:1598-1600.
16. Howard RG,Pillinger MH,Gyftopoulos S,et al.Reprtoducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition:concordance between readers.Arthritis Care Res 2011;63:1456-62.
17. Pineda c,Amezcua-Guerra LM,Solano C, et al. Joint and tendon subclinical invovenment suggestive of gouty arthritis in asymtomatic hyperuricaemia:an ultrasound controled study. Arthritis Res 4.
18. De Miquel E,Puig JG,Castillo C, et al.Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia:a pilot ultrasound study.Ann Rheum dis 2012;71:157-8.
19. Seki S,Tsutsui K,Fyjii T,Yamasaki K,Buzawa R,Yoshimura M, et al.Association of uric acid with risk factors for chronic kidney disease and metabolic syndrome in patients with essentiale hypertension.Clin Exp Hypertens 2010;32:270-7.
20. Kanbay M,Syel M,Afsar B,Kary DH,Rodrigez-Iturbe B,Johnson RJ, et al.The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease.Heart 2013;99:759-66.
21. Tausche AK,Christoph M,Fortemann K,Richter U,Kopprasch S,Beilitz C,et al. As compared to allopurtinol,urate lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. Rheumatol Int 2014;34:101-9.
22. Grassi D, Desideri G,Ferri C.New insight into urate dependent mechanism of cardiovascular damage.Curr Pharm Des 2014;20:6089-95.
23. Gustafsson d,Unwin R.The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease,morbidity and mortality.BMC Nephrol 2013;14:164-73.

S U M M A R Y

[1] Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia
[2] University of Belgrade School of Medicine,Belgrade,Serbia

GOUT-TIME FOR DIAGNOSTIC AND TREATMENT ATTITUDE REDEFINITION

MARIJA RADAK-PEROVIĆ[1,2]

Until recently hyperuricaemia (HU) and urate deposition were only regarded as the cause of gout,The gout itself was regarded as acute crystal induced inflammatory arthratis. Chronic inflammation, tophi formation and joint damage were considered to be the consequences of longstanding uncontrolled symptomatic disease.

However, advanced imaging studies of gout have completly changed the way in which science looks at this problem. Due to advanced imaging evidences ,gout seems to be low grade chronic inflammatory disease from the very beginning ; the acute episode of arthritis just makes it visible. Even more,tophi can be seen from the very beginning of the symptomatic disease as well as in the persones with so called asymptomatiuc HU.Recently described phenomenon of NETosis in gout is in the same line thus contributes to this new and eciting point of wiev.

Current evidence also support the role of uric acid as mediator for both hypertension and progressive decline of renal function. Date on the impact of xantine oxidase inhibitors (XO) and uricosurics on hypertension and chronic kidney disease are suggestive.More date will be required to determine if uric acid lowering therapies will become the mainstay of treatment in diseases other than symptomatic gout.

Key Words**:** asymptomatic hyperuricaemia, gout, advanced imaging studies, NETosis

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Klinički centar Niš,Klinika za dečje interne bolesti

PUT OD PEDIJATRA DO REUMATOLOGA

JELENA VOJINOVIĆ

Procenjuje se da 30-70% obolelih od neke od hroničnih zapaljenskih bolesti u detinjstvu nastavlja da ima aktivnu bolest i dalji razvoj funcionalne nesposobnosti i posle 18-te godine tj. U odraslom dobu. Pored ovoga uočeno je da prilikom promene lekara (zamene pediajtrijskog reumatologa reumatologom za odrasle) dolazi do velikih problema zbog čega veliki procenat obolelih prestaje da uzima lekove i odlazi na redovne kontrole. Iz ovog razloga, oboleli od juvenilnih formi reumatskih bolesti imaju značajno lošiji ishod i prognozu kao i veći stepen funcionalne nesposobnosti. Ovo je glavni razlog zbog koga je pažnja stručne javnosti poslednjih godina usmerena ka poboljšanju kvaliteta i organizacije zdravstvene službe u periodu tranzicije tj. Prilikom prelaska iz pedijatrijskih u zdravstvene službe za odrasle.

Rezultati nekoliko istraživanja pokazali su da, čak i u zemljama u kojima postoje neki programi organizovanog preuzimanja (tranzicije)obolelih, samo 48% adolescenata i dece sa JIA nastavi redovno lečenje, dok 35% samo povremeno posećuje reumatologa ali bez redovnog praćenja, a čak 17% u potpunosti prestaje da se leči. Primećeno je da su glavni uzroci zbog kojih mlade osobe ne nastavlja uredovno lečenje: a) drugačiji način organizacije zdravstvene službe za odrasle (zakazivanje i dugo čekanje na preglede, ograničena dostupnost lekara, ograničeno vreme razgovora i posvećenost lekara i sl.); b) nedostatak medicinske dokumetacije o prethodnom stanju i lečenju; c) nedovoljno poznavanje prirode bolesti i dostupnosti lekova; d) nedostatak informacija o pravilnom izboru zanimanja i ograničena odsustva sa posla; e) nesnalaženje sa zdravstvenim osiguranjem i dr. Kada je u pitanju juvenilni idiopatskiartritis (JIA) najčešće iz ovih razloga svoje lečenje prekidaju pacijenti koji imaju umerenu aktivnost bolesti, a predhodno su lečeni sintetskim ili biološkim LMTB.

Analiza nekoliko velikih registara obolelih od hroničnih zapaljenskih artritisa u Evropi pokazala je da se u visokom procentu JIA ne zadržava kao dijagnoza i u odraslom dobu već da reumatolozi pokušavaju da reklasifikuju ove bolesnike isključivo u skladu sa kriterijumima za RA, AS ili PsA odraslih. Analizom British Society for Rheumatology Biologics Register Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) utvrđeno je da od 495 obolelih koji su imali pojavu prvih tegoba pre 16-te godine taj podatak je mogao da se dobije iz zvanične medicinske dokumentacije samo kod 225 bolesnika. U ovoj grupi pacijenata samo je 22% zadržalo dijagnozu JIA dok je ostalim bolesnicima dijagnoza bila promenjena u RA u 57% slučajeva, AS u 10% i PsA u 7% slučajeva. Interesantno je da je analiz aterapijske efikasnosti bioloških lekova pokazala značajno manju terapijsku efikasnost kada je izbor biološkog leka vršen u skladu s adultnom dijagnozom bolesti a ne podtipom JIA.

Tranzicija, predstavlja planirano i organizovano prebacivanje adolescenata i mladih osoba iz zdravstvenih služb I koje se bave pedijatrijom u zdravstvene službe za lečenjeo draslih osoba. Američka Akademija za Pedijatriju (AAP) još 2002. god. usvojila je preporuke za uspešnu tranziciju. U ovim preporukama traži se da svi lekari koji pružaju zdravstvene usluge i leče adolescente i mlade koji boluju od hroničnih bolesti moraju: a) da u potpunosti razumeju razloge i značaj uspešnog sprovodjenja procesa zdravstvene tranzicije ovih pacijenata; b) da imaju znanje i veštine da sprovode i pospešuju process tranzicije; c) da poznaju organizaciju i indikacije za sprovodjenje procesa tranzicije. AAP je planirala da ove preporuke u potpunosti budu sprovedene do 2010.god., ali, nažalost, to nije slučaj.

Zbog izuzetnog značaja tranzicije i neophodnosti da se sprovedu promene u nacionalnim zdravstvenim sistemima radi njenog adekvatnog sprovodjenja, EULAR i PreS upravo završavaju izradu preporuka za sprovodjenje tranzicije kod dece i omladine obolele od reumatskih bolesti.

	EULAR/PRepreporuke za zdravstvenu tranziciju adolescenata i mladih obolelih od reumatskih bolesti
1	Adolescenati i mladi oboleli od reumatskih bolesti moraju imati redovni pristup organizovanom visoko kvalitetnom programu zdravstvene tranzicije
2	Program tranzicije treba započeti što ranije (10-13 godina) ili neposredno nakon postavljanja dijagnoze kod adolescenata
3	Program tranzicije treba planirati i sprovoditi individualno i o postupcima treba voditi urednu dokumentaciju
4	Program tranzicije mora da se zasniva na direktnoj personalnoj kominikaciji pacijenta I njegove porodice sa pediatrijskim reumatološkim timom i reumatološkim timom zalečenje odraslih
5	Sva reumatološka udruženja i službe moraju da imaju pisana uputstva o postupanju u okviru programa zdravstvene tranzicije
6	Neophodno je propisati ko su članovi multi-disciplinarnog tima koji učestvuju u procesu zdravstvene tranzicije i koja je njihova tačna uloga i zadaci. Za svaki tim neophodno je imenovati koordinatora.
7	Program tranzicije mora biti razumljiv za mlade ljude i fokusiran na sve aspekte njihovih potreba (školovanje, zapošljavanje, seksualno sazrevanje, trudnoća i sl.)
8	Neophodno je da postoji medicinski dokument za započetom i sprovedenom procesu zdravstvene tranzicije
9	Članovi multidisciplinarnog tima moraju biti sertifikovani da raspolažu znanjem i veštinama u oblasti pedijatrijske i adultne reumatologije
10	Neophodno je da zdravstveni sistem svake države obezbedi sredstva i omogući organizaciju zdravstvenog programa tranzicije
11	Potrebno je formirati elektronski registar obolelih i platformu preko koje će se pacijenti redovno edukovati i obaveštavati
12	Potrebno je unaprediti i usavršavati metode za praćenje ishoda bolesti dece, adolescenata i mladih osoba od reumatskih bolesti

LITERATURA

1. Pelt F, Wulffraat N. et al. Insights and Perspectives in Rheumatology 2012: 255-274.
2. Hazel E et al. Pediatric Rheumatology 2010: 2-6.
3. Lawson EF et al. Pediatric Rheumatology 2011, 9:35.
4. Mc Erlane F et al. Rheumatology 2013; 52:1905-13.
5. Blum RW. et al. Pediatrics 2002; 110(6 Pt 2):1301-1303.
6. McDonagh JE. et al. Arch Dis Child 2007; 92(9):802-807.
7. H.E. Foster on behalf of PRES/EULAR Working Group for Transition. TRANSITIONAL CARE – RECOMMENDATIONS FOR BESTPRACTICE. Ann Rheum Dis June 2015 Volume 74 Supplement 2: 11

US 01.
FAKTORI RIZIKA ZA OŠTEĆENJE ORGANA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

V. Živković[1,3], B. Mitić[2], T. Cvetković[2], M. Stojanović[3], B. Stamenković[1,3], J. Nedović[1,3], S. Milenković[2], I. Aleksić[1]
[1]Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"
[2]Klinika za nefrologiju, KC NiŠ
[3]Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Adekvatna procena aktivnosti bolesti kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) korišćenjem indeksa aktivnosti, procena stepena oštećenja organa i kvaliteta života doprinosi boljem praćenju, lečenju i boljoj prognozi obolelih od SLE. Oštećenje organa kod bolesnika sa SLE predviđa dalja oštećenja organa i povezano je sa povećanim rizikom.
Cilj rada: Ispitati korelaciju oštećenja organa sa aktivnošću bolesti, kvalitetom života i intenzitetom zamora. Utvrditi faktore rizika za oštećenje organa kod obolelih od SLE.
Materijal i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 83 bolesnika sa SLE trajanja bolesti duže od 6 meseci hospitalizovanih u Institutu "Niška Banja" tokom 2012. god., od toga 6 (7,2%) muškaraca i 77 žena (92,8%), prosečne starosti 45,8±9,2 god, prosečnog trajanja bolesti 10,6±7,9 god. Aktivnost bolesti je procenjena indeksom Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) i globalnom ocenom lekara (Physsican's global assessment), a stepen oštećenja je procenjen korišćenjem indeksa Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE (SLICC/ACR Damage Index-SDI). Kvalitet života je procenjen na osnovu standardizovanog upitnika Medical Outcome Survey Short Form 36 (SF-36), a intenzitet zamora pomoću Skale zamora- Fatigue Severity Scale.
Rezultati: Prosečna vrednost SDI iznosila je 1,8±1,9 (mediana 1, min 0, max 9), a prosečni SLEDAI 10,9±7,4. Naši rezultati su pokazali da je SDI u pozitivnoj korelaciji sa SLEDAI, globalnom ocenom lekara i intenzitetom zamora (r=0,359, p=0,001; r=0,357, p=0,001; r=0,296, p=0,007 respektivno) i da je povezan sa lošijim kvalitetom života. Univarijantnom analizom pokazano je da su starost i trajanje bolesti, posebno trajanje preko 10 godina (OR 3,368, CI95% 1,01-11,34, p=0,045), visoka aktivnost bolesti procenjena globalnom ocenom lekara, kao i primena Azatioprina, nezavisni faktori rizika za oštećenje organa. Primena chlorochina je značajan protektivni faktor za oštećenje organa (OR 0,378, CI95% 0,14-0,99, p=0,048). NaŠi rezultati su pokazali da nivoi anti-dsDNA antitela, anti-nukleozomskih, anti-C1q antitela, kao i nivo monocitnog hemoatraktant proteina (MCP 1) u serumu i urinu, nisu prediktori oštećenja organa. Multivarijantnom logističkom regresijom pokazano je da su visoka aktivnost bolesti procenjena globalnom ocenom lekara (OR 31,839, 95CI% 2,33-435,58, p=0,01) i primena azatioprina (OR 7,256, 95CI% 1,37-5,63, p=0,005) najjači prediktori oštećenja organa.
Zaključak: Oštećenje organa u SLE bolesnika se povećava sa starošću i dužinom trajanja bolesti. Najjači prediktori oštećenja organa su visoka aktivnost bolesti procenjena globalnom ocenom lekara i primena azatioprina. Primena chlorochina može biti protektivna za pojavu oštećenja organa.

US 02.

PSIHOLOŠKI PROFILI BOLESNIKA SA PRIMARNIM SJOGRENOVIM SINDROMOM - UDRUŽENOST SA ESSDAI AKTIVNOŠĆU BOLESTI

Milić V[1], Grujić M[1], Radunović G[1], Barišić J[2], Duišin D[2] , Damjanov N[1].
[1] Institut za reumatologiju, Beograd, Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu
[2] Klinika za psihijatriju KCS, Beograd, Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

Intezitet subjektivnih simptoma suvoće, muskuloskeletnog bola i osećaja umora može biti delimično determisan psihološkim karakteristikama obolelih od primarnog Sjogrenovog sindroma (pSS). Iz toga proizilazi da u terapiji navedene simptomatologije treba uzeti u obzir i psihološku heterogenost obolelih od pSS.

Cilj rada: Ispitivanje psiholoških profila bolesnika sa pSS i udruženost sa aktivnošću bolesti procenjenom pomoću ESSDAI skora.

Bolesnici i metode: U ispitivanju sprovedenom na Institutu za reumatologiju učestvovalo je ukupno 102 osobe ženskog pola: 70 bolesnica sa pSS (prosečne starosti 51,3 god., prosečne dužine trajanja bolesti 4.7 god.) i 32 zdrave osobe (prosečne starosti 50.3 god.). Aktivnost bolesti je procenjena pomoću EULAR SS disease activity index (ESSDAI). Svi ispitanici su popunili najpre upitnik sa osnovnim demografskim podacima (godine starosti, edukacija, radni status, vrsta zanimanja, bračni status, mesto stanovanja, komorbiditet), potom NEO Personality Inventory-Revised (NEO-PI-R) upitnik sa 240 pitanja kojim je izvršena procena 5 velikih psiholoških profila ličnosti: Neuroticizam **(N)**, Ekstraverzija **(E),** Otvorenost **(O),** Saradljvost **(A)** i Savesnost (**C).** U okviru domena **Neuroticizma** procenjena je prilagođenost I emocionalna stabilnost ispitanika, u okviru **Ekstraverzije** druželjubivost i optimizam. Domen **Otvorenosti** analizira sklonost ka estetici, intelektualnu radoznalost ispitanika i potrebu za nečim novim, dok domen **Saradljivosti** analizira interpersonalne relacije. U okviru domena **Savesnosti** analizirana je sposobnost samokontrole u smislu disciplinovane težnje ka ciljevima i pridržanja sopstvenih principa. Odgovori na postavljena pitanja su gradirani na 5–stepenoj Likertovoj skali (od apsolutnog neslaganja do apsolutnog slaganja). Izračunate zbirne vrednosti za svaki profil ličnosti su prema 5-stepenoj grafičkoj skali, rangirane od veoma niske do veoma visoke ocene posmatranog aspekta ličnosti. U obradi podataka korišćen je SPSS program (verzija 16.0). Podaci su analizirani pomoću *t*-testa, λ^2 testa, Fisher's egzaktnog testa, ANOVA i Spearman's ρ korelacije. Vrednost $p < 0.05$ je smatrana statistički značajnom.

Rezultati: Srednja vrednost ESSDAI skora kod obolelih od pSS je bila 4.30±3.70. Nije bilo razlika u demografskim podacima među grupama ($p > 0.05$). Zbirna vrednost N je bila značajno veća kod pSS bolesnika u odnosu na kontrolnu zdravu grupu (95.43 vs. 79.81, p=0.00). Zabeležena je negativna korelacija **N** skora sa dužinom trajanja bolesti (ρ=-0.30, p=0.01). Nasuprot tome, kontrolna zdrava grupa je imala veće vrednosti **E** (107.8) i **O** (99.7) skora u odnosu na pSS grupu (93.0 vs. 99.7, p=0.00). Skor **C** je bio veći kod pSS bolesnika u odnosu na kontrolnu zdravu grupu (129.4 vs. 121.9), ali razlika nije bila statistički značajna (p=0.06). Skor **A** u obe ispitivane grupe je bio približno istih vrednosti ($p > 0.05$). Nije bilo razlika među grupama u psihološkim profilima i nivou edukacije, radnom statusu (ANOVA, $p > 0.05$). Skor **A** u pSS grupi je bio značajno viši u urbanoj populaciji (p=0.03). Više psiholoških profila je značajno korelisalo sa pojedinim domenima ESSDAI (hematološki, pulmološki, periferni nervni sistem), $p < 0.05$.

Zaključak: Naši bolesnici sa pSS su imali neurotični profil ličnosti koji povećava rizik za razvoj različitih mentalnih poremećaja. Nivo neuroticizma je najveći u početku bolesti. U poređenju sa zdravim osobama, bolesnici sa pSS su introvertniji i manje intelektualno radoznali, dok su dimenzije interpersonalnih relacija i sposobnosti samokontrole i ostvarivanja ciljeva slične u obe ispitivane grupe**.** Više psiholoških profila pozitivno korelišu sa pojedinim kliničkim manifestacijama pSS.

US 03.

TRANSPLANTACIJA BUBREGA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Milica Popović, Lada Petrović, Dejan Ćelić, Biljana Milić, Tatjana Ilić, Igor Mitić
Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, KC Vojvodine, Novi Sad
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SLE) je sistemsko autoimuno oboljenje koje karakteriše zahvatanje više organa i organskih sistema. Zahvatanje bubrega, odnosno lupus nefritis (LN) javlja se kod oko 40% obolelih od SLE u nekom stadijumu njihove bolesti. Iako se prognoza LN značajno popravila u prethodne dve decenije, ipak kod oko 20% obolelih bolest progredira do terminalnog stadijuma hronične bubrežne bolesti (HBB). Transplantacija bubrega je metoda zamene bubrežne funkcije koja je do 1975. godine izbegavana kod bolesnika sa LN zbog straha od relapsa osnovnog oboljenja, ali su ispitivanja u prethodne dve decenije pokazala da su rezultati lečenja ovom metodom dobri i generalno slični rezultatima transplantacije kod bolesnika sa drugim uzrocima HBB.

Cilj rada: Prikazati iskustva našeg centra u lečenju bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom i lupus nefritisom u terminalnom stadijumu hronične bubrežne bolesti metodom transplantacije bubrega.

[Materijal i metode] Retrospektivna studija je obuhvatila 8 bolesnika sa SLE i LN kod kojih je urađena transplantacija bubrega u KC Vojvodine u periodu od 2004. do 2011. godine. Svim bolesnicima su analizirani standardni demografski podaci. Dijagnoza SLE je postavljena na osnovu kriterijuma Američkog koledža za reumatologiju iz 1982. godine, a LN nakon patohistološke i imunofluorescentne analize materijala dobijenog biopsijom bubrega. Analizirane su metode zamene bubrežne funkcije pre transplantacije bubrega. Praćena je aktivnost SLE i funkcija transplantiranog bubrega od trenutka transplantacije do 2015. godine.

Rezultati: U periodu od 1990. godine do 2013. godine u KC Vojvodine bubreg je transplantiran je 149 bolesnika. U tom periodu, transplantacija bubrega kod obolelih od SLE i LN je urađena kod 8 bolesnika što čini 5.4%. Među njima, većina bolesnika je bila ženskog pola (75%). Medijana starosti u vreme postavljanja dijagnoze SLE je bila 23 godine. Dijagnoza LN je kod 2 bolesnika postavljena u isto vreme kada i dijagnoza SLE, a kod preostalih 6 nakon prosečno 10.5 godina. Kod 5 bolesnika patohistološki je postavljena dijagnoza LN klase IV, a kod njih 3 je bila prisutna LN klase III. Medijana staža na hemodijalizi do transplantacije je bila 3.5 godine. Kod dva bolesnika transplantacija bubrega je urađena preemptivno. Bolesnici su nakon transplantacije bubrega praćeni između 4 i 11 godina, medijana 7.5 godina. Primenjivani su različiti imunosupresivni režimi: kombinacija ciklosporina A (CyclA), mikofenolat mofetila (MMF) i kortikosteroida (KS) kod 3 bolesnika; takrolimus (Tac), MMF i KS kod 2 bolesnika, Tac, sirolimus (Sir) i KS kod jednog bolesnika, a Sir u kombinaciji sa MMF i KS kod 2 bolesnika. U posmatranom periodu nije bilo relapsa SLE niti LN. Funkcija transplantiranog bubrega je bila zadovoljavajuća i ni kod jednog bolesnika nije bilo neophodno nastaviti lečenje HBB nekom drugom metodom zamene bubrežne funkcije.

Zaključak: Transplantacija bubrega se u našoj grupi bolesnika pokazala kao adekvatna metoda zamene bubrežne funkcije, povezana sa dobrim preživljavanjem grafta i bolesnika.

US 04.

EFEKAT PULSNE TERAPIJE CIKLOFOSFAMIDOM KOJU SLEDI TERAPIJA ODRŽAVANJA AZATIOPRINOM NA PARAMETERE PLUĆNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Slavica Pavlov-Dolijanović[1], Nada Vujasinović Stupar[1], Ana Zeković[2], Vladimir Zugić[3], Tatjana Živanović Radnić[2], Dragan Babić[4]
[1]Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd
[2]Institut za reumatologiju, Beograd
[3]Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju Klinički centar Srbije, Beograd
[4]Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd

Cilj rada je bio da se analizira efekat pulsne terapije ciklofosfamidom (CYC) koju sledi terapija održavanja azatioprinom (AZA) na parametre plućne funkcije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc).
Bolesnici i metod: U ispitivanje je uključeno 30 bolesnika (13 sa FVC%/DLco% < 1.6 i 17 sa FVC%/DLco% > 1.6; prosečno trajanje bolesti < 2 godine) koji su imali forsirani vitalni kapacitet (FVC) i/ili difuzijski kapacitet za ugljen monoksid (DLco) ispod 70% od predviđene vrednosti. Prvih 6 meseci bolesnici su jednom mesečno dobijali CYC (indukciona faza). Zatim je, narednih 18 meseci, nastavljena terapija održavanja tromesečnim pulsevima CYC. Nakon toga, bolesnici su godinu dana primali AZA. Efikasnost terapije procenjvana je poređenjem vrednosti FVC% i DLCO% na početku lečenja i nakon 6, 12, 24 i 36 meseci terapije. Dobar odgovor na terapiju definisan je kao poboljšanje FVC ≥ 10% ili DLco ≥ 15%. Pogoršanje plućne funkcije definisano je smanjenjem FVC za 10% i više ili smanjenjem od ≥ 15% u vrednostima DLco. Sve između je smatrano stabilizacijom plućne funkcije.
Rezultati: Na kraju indukcione faze kod bolesnika sa FVC%/DLco% < 1.6 prosečne promene u FVC i DLco vrednostima bile su + 2.9% i - 4.7% (p=0.321 odnosno p=0.109). Na kraju 24 meseca, bile su + 2.7% i - 7.15% (p=0.487 odnosno p= 0.136). Kod bolesnika sa FVC%/DLco% > 1.6 prosečne promene u FVC i DLco vrednostima bile su - 0.16% i + 8.31% nakon 6 meseci (p=0.104 odnosno p= 0.169). Nakon 24 meseca ove vrednosti su bile - 0.8% i - 0.31% (p=0.918 odnosno p=0.901). Šest bolesnika sa FVC%/DLco% < 1.6 nakon pulsne terapije CYC primalo je AZA narednih godinu dana. Prosečne promene u vrednostima FVC i DLco bile su - 0.71% i - 12.94% (p=0.903 odnosno p= 0.006) nakon 36 meseci od početka lečenja.
Zaključak: CYC nije doveo do klinički značajnog poboljšanja plućne funkcije, ali je ispunio kriterijume za stabilizaciju bolesti (sposoban je da " zamrzne bolest"). Godinu dana nakon prekida terapije korisni efekti CYC slabe. Drugi potencijalno jači bolest modifikujući lekovi, nego što je AZA, potrebni su u terapiji održavanja.

US 05.

NAŠE ISKUSTVO U PRIMENI „IGRA" TESTA

Ljiljana Kovačević, Slađana Živojinović, Tatjana Živanović Radnić, Mirjana Šefik Bukilica
Institut za reumatologiju, Beograd

Od 2001. godine uvedeni su novi testovi za imunodijagnostiku tuberkulozne infekcije i to in vitro krvni testovi za razliku od do tada primenjivanog PPD in vivo testa. QTB Gold i QTB Gold In tube test mere produkciju IFN-γ nakon inkubiranja ispitivanog uzorka sa kompleksom specifičnih antigena *M.tuberculosis* (16-24h). T-SPOT TB esej utvrđuje broj IFN-γ sekretujućih Tćelija.
Princip testa je da *in vitro*, na osnovu produkcije IFN-γ utvrdi postojanje imunog odgovora na antigene *M.tuberculosis.* ESAT-6 (early secretori antigen target) i CFP-10 (culture filtrated protein). Ovi antigeni kodirani su sekvencom RD-1(region of difference) koja je prisutna u genomu svih članova M.tub. kompleksa izuzev u BCG sojevima.Sekvenca RD-1 je prisutna u genomima vrsta *M.kansasii, M.marinum i M.szulagi*, i drugim netuberkuloznim mikobakterijama.Q-TB Gold In-Tube test sadrži i dodatni antigen TB7.7 koji je kodiran sekvencom phiRv2 (phase-inserted Region). Ni IGRA testovi ni PPD nisu namenjeni za postavljanje dijagnoze tuberkuloze jer ne prave razliku između latentne infekcije i aktivne bolesti (za dijagnozu aktivne bolesti mora se raditi izolacija *M.tuberculosis* u kulturi- zlatni standard).Zbog visoke prediktivne vrednosti negativnih rezultata testa u zdravoj populaciji sa niskom prevalencom tuberkuloze negativan IGRA test se može koristiti za isključenje dijagnoze TB i LTB.
Latentna infekcija (LTB) se definiše kao stanje trajnog imunskog odgovora na prethodno unesene antigene *M.tuberculosis* bez i jednog kliničkog ili radiološkog znaka aktivne bolesti. Ciljano traženje i lečenje osoba sa LTBI koje imaju povišen rizik od progresije infekcije u aktivni oblik je glavni deo strategije za suzbijanje i kontrolu tuberkuloze. IGRA testovi kod imunokompromitovanih bolesnika imaju višu osetljivost u odnosu na PPD (PPD osjetljivost 65-80%, specifičnost 43- 97%; OFT-Gold: osjetljivost 89%, specifičnost 98%). Kod obolelih od RA zbog same prirode bolesti a posebno zbog primene imunosupresivne terapije (anti TNF nhibitor inhibira fagocitnu sposobnost makrofaga i formiranje granuloma) pa je i rizik za progresiju LTB povecan kao i rizik od nove infekcije,u prva 3 meseca od primene leka , a 98% svih slucajeva je u prvih 6 meseci terapije.U slučaju pozitivnog QuatTB doneti odluku o terapiji i hemoprofilaksi na osnovu istorije kontakta i anamneze o predhodnim infekcijama i kontrolnom Rtg snimku pluća.
Cilj rada: Prikazati naše iskustvo u primeni QuantiFERON TB Gold testa kao preporučenog scrining testa za identifikaciju LTBI kod obolelih od reumatoidnog artritisa koji su u programu pripreme za primenu biloške terapije.U slučaju pozitivnog QuatTB doneti odluku o terapiji i hemoprofilaksi .
Materijal i metode: Koristili smo QTF TB Gold test druge generacije koji sadrži sva tri antigena *M.tuberculosis.* ESAT-6 (early secretori antigen target) i CFP-10 (culture filtrated protein)i antigen TB7.7 .Test smo izvodili u 3 epruvete (nil controla,antigena epruveta,mitogena). Ispitano je 62 uzorka bolesnika od RA koji su pripremana za biološku terapiju (decembar 2014-jun 2015).
Prednost QuantiFERON testa u odnosu na PPD: standardizovano uzorkovanje krvi,stabilnost,pouzdanost, samo jedna poseta za testiranje , procenjuje se odgovor na više antigena istovremeno, velik potencijal za poboljšanjem testa dodavanjem drugih specifičnih antigena , rezultati nisu subjektivni, manja greška u očitavanju, ne zavise od BCG predhotne vakcinacije i BCG statusa-idealan za serijska testiranja, visoka osetljivost kod pacijenata sa reumatskim bolestima i bolesnika na imunosupresivnoj terapiji , visoka specifičnost,eliminiše lažno pozitivne rezultate PPD-a i smanjenje broja osoba koje treba lečiti.
Nedostaci IGRA testa: cena , rezultat testa je zavistan od pravilnog uzimanju i transporta krvi , laboratorije sa sistemom QA i ELISA , posebno obučeno laboratorijsko osoblje, binarni rezultat (test je ili pozitivan ili negativan) jer se iz izmerene visine koncentracije IFN ne moze izvesti zakljucak o

stadijumu infekcije niti o verovatnoci progresije u aktivnu bolest.
Rezultati:U Odeljenju laboatorije Instituta za reumatologiju u 2014-2015 testirana su 62 bolesnika od RA koja su pripremana za primenu anti TNF terapije.Od 62 bolesnika njih 12 (19 %) bolesnika je bilo pozitivno, a 2 bolesnika (3%) su imala intermedijerni rezultat.Kako su oboleli od RA populacija sa visokim rizikom za LTBI zbog same prirode bolesti tako i zbog prethodno primenjene imunosupresivne terapiji (metotreksat,KS i drugi bolest modifikujući lekovi) pozitivnost od 19 % ispitanika je očekivana.Negativan nalaz testa (79%) u ovoj grupi osoba sa visokim rizikom od LTBI zahteva kliničko praćenje bolesnika.Intermedijerni rezultat testa (3 %) zahteva proveru tehničkog rada: uzimnje uzorka,transpotr,izvođenje testa , i posebno očitana vrednost u mitogenoj epruveti proveru imunog statusa bolesnika.
Zaključak: Primena IGRA testova znači napredak u dijagnostici TBC,posebno u dijagnostici LTBI i to kod imunokompromitovanih i bolesnika koji se planiraju za biološku terapiju. Pozitivan test treba tumačiti u pravcu sprovođenja hemoprofilakse.
Po sprovedenoj hemoprofilaksi IGRA test ne ponavljati nego vršiti kliničko praćenje bolesnika.
Zbog veće specificnosti i osetljivosti IGRA testa njegova primena će smanjiti trošak lečenja aktivne TBC (preveivnencijom progresie LTB u aktivnu TBC) i eliminisati lažno pozitivne rezultate PPD testa.

Literatura : QFT Package Insert, March 2013, US05990301L. Kwakernaak, A.J. et al. (2011) Clin. Rhuematol.**30**, 505. Pratt, A. et al. (2007) Rheumatology **46**, 1035. Dye, C. et al. (2008) J.R. Soc. Interface **23**, 653.

US 06.

EFIKASNOST I BEZBEDNOST INJEKCIJA AUTOLOGOG KONDICIONIRANOG SERUMA (ORTHOKINE) U POREĐENJU SA INJEKCIJAMA BETAMETAZONA (DIPROPHOS) I PLACEBA U LEČENJU BOLESNIKA SA BOLNIM RAMENOM ZBOG HRONIČNOG TENDITINISA I ENTEZITISA SUPRASPINATUSA:PROSPEKTIVNO, RANDOMIZOVANO, DVOSTRUKO SLEPO ISPITIVANJE

Nemanja Damjanov[1], Goran Tulić[2], Vladan Stevanović[3], Branko Barać[1],
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju[1], Klinički Centar Srbije – Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju[2], Institut za ortopedsko-hirurške bolesti Banjica[3]

Uvod: Hronična upala tetive I enteze supraspinatusa je najčešći uzrok hroničnog bola u ramenu, smanjenog obima pokreta I oslabljene funkcije ramena. Do sada primenjivane metode lečenja najčešće ne smanjuju značajno bolove niti bitno popravljaju funkciju ramena. Zbog toga smo odlučili da ispitamo efikasnost I bezbednost injekcija autologog kondicioniranog seruma (ACS)-Orthokine u poređenju sa injekcijama betametazona (Diprofos) i placeba u lečenju bolesnika sa bolnim ramenom zbog hroničnog tenditinisa i entezitisa supraspinatusa.
Bolesnici i metode: Petnaest bolesnika sa bolom u ramenu koji traje duže od 6 nedelja, sa jačinom bola na VAS skali (0 – 100mm) ≥50mm su prospektivno nasumično raspoređeni da primaju bilo ACS (ACS primalo 8 bolesnika), 4 injekcije (jedna injekcija nedeljno), ili betametazon acetate ampule od 7mg i placebo (3 injekcije betametazona–jedna injekcija nedeljno i jedna injekcija placeba – fiziološki rastvor četvrte nedelje). Betametazon i placebo je primalo 7 bolesnika. Svim bolesnicima je vađena krv pre početka lečenja. Injekcije je davao jedan sonographer (ND) uz kontrolu putanje igle ultrazvukom. Jedan reumatolog (BB), koji nije znao koji lek prima bolesnik, pregledao je bolesnike pre svake posete. Bolesnici nisu znali koji lek primaju. Efikasnost lečenja je procenjivana Constant Shoulder Score (CSS)[1] testom I procenom bola na VAS skali (0 – 100 mm). Bezbednost je procenjivana na svakoj od 9 vizita tokom perioda lečenja i praćenja od ukupno 24 nedelje.

Rezultati: Pre lečenja, nije bilo značajne razlike u CSS-u i jačini bola između bolesnika lečenih ACS-om i bolesnika lečenih betametazonom i placebom. Prosečan CSS bio je 48.6, a prosečna jačina bola (VAS skala 0 - 100) 70,za 8 bolesnika koji su slučajnim izborom uključeni u lečenje ACS-om. Pre lečenja, prosečan CSS bio je 54.6, a prosečna jačina bola (VAS skala 0 - 100) 65.4 za 7 bolesnika koji su slučajnim izborom uključeni u lečenje betametazonom (p=0.42 za CSS; p=0.28 VAS bola). Nakon lečenja i praćenja od 24 nedelje, CSS merenje je pokazalo značajno poboljšanje funkcije ramena kod 8 bolesnika lečenih ACS-om (od 48.6 pre lečenja, do 14.5 nakon 24 nedelje: p=0.0002) kao i kod 7 bolesnika lečenih betametazonom (od 54.6 pre lečenja, do 24.6 nakon 24 nedelje: p=0.001). Nakon 24 nedelje, vrednost VAS za bol se značajno smanjila kod 8 bolesnika lečenih ACS-om (od 70 na 15.25: p<0.00001) i kod 7 bolesnika lečenih betametazonom (od 65.4 na 36.6: p=0.004). Nakon 6 meseci praćenja stanja bolesnika, bol se značajno više smanjio kod bolesnika lečenih ACS-om u odnosu na obolele lečene betametazonom (p=0.006).Neželjene pojave tokom lečenja i praćenja stanja bolesnika su zabeležene samo u grupi lečenoj betametazonom i bile su blage i prolazne (blaga glavobolja kod dva, povišen arterijski pritisak kod jednog, crvenilo lica kod jednog i facies lunata kod jednog bolesnika).
Zaključak: Funkcija ramena (Constant Shoulder Score) se značajno poboljšala, a bol (VAS skala) se značajno smanjio, kako kod kolesnika lečenim autologim kondicioniranim serumom (Orthokine), tako i betametazonom. Funkcija ramena se značajno više poboljšala, a bol značajno više smanjio kod bolesnika lečenim autologim kondicioniranim serumom (Orthokine) u odnosu na bolesnike lečene betametazonom. Blage i prolazne neželjene pojave su zabeležene samo kod bolesnika lečenih betametazonom.

[1]*Constant* CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the *shoulder*. Clin Orthop Relat Res. 1987 Jan;(214):160-4.

US 07.

SERUMSKA AKTIVNOST I EKSPRESIJA DIPEPTIDIL PEPTIDAZE IV NA LIMFOCITIMA KOD PACIJENATA SA RANIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Milica Grujić[1], Nemanja Damjanov[1], Slavica Prodanović[1], Maja Zlatanović[1], Ivana Matić[2], Marija Djordjić Crnogorac[2], Ana Damjanović Velicković[2], Branka Kolundžija[2], Zorica Juranić[2], Dragan Babić[3]
[1] Institut za reumatologiju, Beograd
[2] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd
[3] Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Beograd

Uvod: Dipeptidil peptidaza IV(DPPIV/CD26; EC. 3.4.14.5) je serin proteaza koja se nalazi na površini različitih tipova ćelija, ali javlja se i kao solubilna forma u brojnim biološkim tečnostima: serumu, plazmi, semenoj tečnosti, urinu, sinovijalnoj i cerebrospinalnoj tečnosti. Ovaj enzim aktivira, inaktivira ili menja aktivnost bioloških peptida i učestvuje u imunskoj regulaciji i aktivaciji T ćelija. U hroničnom RA funkcija DPPIV nije u potpunosti rasvetljena, postoje podaci koji ukazuju na smanjenu aktivnost ovog enzima i povišen broj CD26 pozitivnih T limfocita, ali se vrlo malo zna o ulozi ovog enzima u patogenezi ranog reumatoidnog artritisa.
Cilj: Cilj istraživanja bio je da se ispita da li aktivnost bolesti i imunološki poremećaji koji se javljaju u ranom reumatoidnom artritisu mogu biti u vezi sa promenama u ekspresiji i aktivnosti DPPIV kod nelečenih pacijenata sa ranim RA.
Bolesnici i metode: Studija je obuhvatila 50 pacijenata sa ranim reumatoidnim artritisom (starosti 22-81 god, 9 muškaraca i 41 žena), čija je dijagnoza postavljena prema ACR/EULAR klasifikacionim kriterijumima iz 2010, koji nisu lečeni lekovima koji modifikuju tok bolesti i glikokortikoidima, bez

strukturnih promena na standardnim radiografijama šaka i stopala. Kontrolna grupa se sastojala od 40 zdravih dobrovoljaca (starosti 24 – 62 god, 14 muškaraca i 26 žena). Aktivnost DPPIV u serumu pacijenata je određivana direktnom fotometrijskom metodom, a ekspresija CD26 na limfocitima je određivana pomoću protočne citometrije.

Rezultati: Značajno snižena serumska aktivnost DPPIV je zabeležena kod pacijenata sa ranim RA u poredjenju sa grupom zdravih dobrovoljaca (p=0.024). Nije uočena značajna razlika u procentu CD26+ limfocita i u prosečnom intenzitetu CD26 fluorescencije na limfocitima (tj. gustini CD26 na površini limfocita) u odnosu na kontrolnu grupu. Medjutim, procenat ukupnih CD26+ leukocita je bio značajno smanjen kod pacijenata sa ranim RA (p<0.001). Povezanost izmedju aktivnosti bolesti i serumske aktivnosti DPPIV, kao i ekspresije CD26 na limfocitima nije bila statistički značajna, ali je zabeležena značajna negativna povezanost izmedju dužine trajanja simptoma i aktivnosti DPPIV enzima u serumu pacijenata sa ranim RA.

Zaključak: Snižena aktivnost DPPIV u serumu i izmenjena ekspresija ovog enzima na limfocitima se mogu naći u ranoj fazi reumatoidnog artritisa i upućuju na moguću ulogu ovog enzima u patogenezi ranog RA.

US 08.
UTICAJ TERAPIJE ALFAKALCIDOLOM NA AKTIVNOST ERITROCITNIH ANTIOKSIDATIVNIH ENZIMA I VREDNOSTI PARAMETARA ZA KLINIČKU PROCENU AKTIVNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA

T. Živanović-Radnić[1], M. Šefik-Bukilica[1,2], K. Simić-Pašalić[1],T. Stojković[3], A. Isaković[3], S. Misirlić-Denčić[3], N. Petronijević[3], N. Damjanov [1,2] , J. Vojinović[4]
[1]Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija
[2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija
[3]Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija
[4] Klinički centar, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

Uvod: Oksidativni stres je stanje koje odražava neravnotežu izmedju sistemskog stvaranja reaktivnih kiseoničnih jedinjenja (ROS) i antioksidativnih kapaciteta organizma. Postoje dokazi koji potvrđuju da analozi hormona D, od kojih je jedan i njegov sintetski analog, alfakalcidol (1(OH)D3), mogu uticati na regulaciju oksidativnog stresa. Uloga terapije analozima hormona D3 na antioksidativni kapaciteti kod obolelih od RA još uvek nije dovoljno ispitana.

Cilj: Cilj ove studije je bio ispitivanje uticaja dvanaestonedeljne terapije alfakalcidolom na aktivnost antioksidativnih enzima: superoksid dismutase (SOD), katalaze (CAT) i glutation peroksidaze (GPx)) i nivo glutationa (GSH) u eritrocitima kod bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom (RA). u poredjenju sa zdravim kontrolama.

Materijal i metode: U ispitivanje je, uključeno 16 RA pacijenata, oba pola, prosečne starosti 53.78 ± 12.01 sa aktivnom bolešću (DAS 28 (SE) >3.2, uprkos terapiji lekovima koji menjaju tok bolesti -LMTB) tokom najmanje mesec dana i 20 zdravih dobrovoljaca (iste distribucije pola i godina starosti)- Kont. RA pacijenti su pored svoje redovne LMTB terapije, dobijali terapiju alfakalcidolom (2mcg/dan), u trajanju od 12 nedelja. Uzorci periferne krvi su pacijentima uzimani pre početka terapije alfakalcidolom (N0) i 12 nedelja kasnije (po završetku terapijskog protokola, N12). U uzorcima je ispitivana aktivnost SOD, CAT i GPx kao i nivo GSH u lizatu eritrocita spektrofotometrijskom metodom i nivo hemoglobina (biohemijskim analizatorom Beckman coulter AcT diff). Vrednosti ispitivanih parametara izražene su kao mmol/g Hb za GSH i U/g za SOD, CAT i GPx. Procena kliničkih i laboratorijskih parametara aktivnosti bolesti kao i procena bezbednosnog profila studijkog režima lečenja vršena je na redovnim posetama (pre započinjanja terapije, a zatim svakog meseca). Rezultati su analizirani statistički primenom T-testa za nezavisne uzorke i t-testa za vezani uzorak (za podatke koji su imali normalnu raspodelu) i Wilcoxon i Mann-Whitney testa za neparametarske podatke.

Rezultati: Utvrdjeno je da terapija alfakalcidolom statistički značajno (p=0.04) smanjuje nivo aktivnosti SOD u eritrocitima bolesnika na vrednosti bliske vrednostima u kontrolnoj grupi (N0 vs. N12 vs. Kont: 510.5±100.3 vs. 469.2±125.4 vs. 447.7±113.3). Takodje, dobijeni rezultati pokazuju statistički značajno smanjenje aktivnosti CAT u eritrocitima bolesnika nakon terapijskog režima (N0 vs.N12: 1476.2±805.4 vs. 500.0±574.4; p=0.0012) i to na vrednosti aktivnosti CAT koje su značajno niže u odnosu na kontrolnu grupu (N12 vs. Kont: 500.0±574.4 vs. 1269.4±581.8; p=0.0005). Aktivnost GPx u eritrocitima je bila značajno niža kod bolesnika na početku studije u odnosu na zdrave kontrole (N0 vs. Kont: 3.7±1.6 vs. 5.2±1.8; p=0.043). U skladu sa ovim nalazom, i nivo GSH je bio značajno viši u eritrocitima pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu (N0 vs Kont: 6.02±2.09 vs. 4.65±1.22; p=0.0298). Nakon tromesečnog terapijskog režima, aktivnost GPx u eritrocitima je vraćena na nivo aktivnosti kod zdravih kontrola (N0 vs. N12: 3.7±1.6 vs. 4.1±0. 9; p>0.05), a nivo GSH u eritrocitima bolesnika je statistički značajno smanjen na vrednost blisku nivou u zdravim kontrolama (N0 vs. N12: 6.02±2.09 vs. 3.73±1.23; p=0.012). Pored ovoga, kod bolesnika je nakon dvanaestonedeljnog terapijskog režima dokazano i veoma značajno kliničko poboljšanje koje je potvđeno smanjenjem indeksa aktivnosti bolesti DAS28 (N0 vs. N12: 5.81±0.89 vs. 4.31±1.03; p<0.01) i smanjenjem vrednosti koncentracije CRP (N0 vs. N12: 28.41±28.16 vs. 10.03±11.68; p=0.02).

Zaključak: Primena terapije alfakalcidolom (2mcg/dan) u toku 12 nedelja značajno moduliše aktivnost enzima antioksidativne zaštite u eritrocitima pacijenata sa RA, dovodeći do smanjenja aktivnosti SOD i CAT što ukazuje na smanjeno stvaranje reaktivnih kiseoničnih vrsta i usmeravanje antioksidantne aktivnosti ka GPx u cilju neutralizacije stvorenog vodonik peroksida. Kliničko poboljšanje, mereno sniženjem DAS 28(SE) i CRP, verovatno je posledica i anti-oksidativnog imunomodulatornog efekta alfakalcidola.

US 09.
INSULINSKA REZISTENCIJA I FUNKCIJA β ĆELIJA PANKREASA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM – DA LI JE INFLAMACIJA PRESUDNA?

Gorica Ristić[1], Vesna Subota[2], Branislava Glišić[1], Milan Petronijević[1], Dušan Stefanović[1]
[1]Klinika za reumatologiju VMA, [2] Institut za medicinsku biohemiju VMA.

Uvod: U bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) opisan je porast insulinske rezistencije (IR) i smanjena funkcija β ćelija pankreasa, a kao najvažniji faktor rizika se smatra perzistentna zapaljenska reakcija.

Cilj rada: Odrediti zastupljenost i stepen IR i funkciju β ćelija pankreasa u bolesnika sa RA u odnosu na grupu zdravih ispitanika, i analizirati uticaj inflamacije.

Metod: U studiju je uključeno 137 ispitanika (96 bolesnika i 41 zdravih) sa normalnom glikoregulacijom. Svima je meren obim struka, određivan BMI, prisustvo hipertenzije ili metaboličkog sindroma, mereni markeri inflamacije (SE, hsCRP), glikemija, specifičan insulin i C peptid. Svi bolesnici su bili na bolest modifikujućim lekovima, njih 63.5% na steroidima, a 27.1% je primalo biološku terapiju. Insulinska rezistenca i funkcija β ćelija su određivani preko novog homeostaznog modela (HOMA2-IR, odnosno HOMA-%B). Prema njemu, normalna insulinska senzitivnost (%IS) je 100%, a index IR je recipročan %IS. Prema tome prisustvo IR je definisano kao HOMA2-IR >1. Značajnost razlike između grupa je ispitivana Studentovim *T*, Mann-Whitney U i Hi-kvadrat testom, a potom je rađena logistička regresija gde su vrednosti parametara metabolizma glukoze logaritamski transformisane.

Rezultati: Analizirane grupe su bile komparabilne (p>0.05) prema svim klasičnim faktorima rizika za IR: starost (52.1±10.2 vs 48,7±8.1godina), BMI (25.5±4.3 vs. 26,1±4,3 kg/m^2), abdominalna gojaznost (85.3±11.4 vs. 82.5±10.4 za žene i 98.4±10.2 vs. 99.1±6.4cm za mušarce), prisustvo hipertenzije (30.2% vs 22.0%), metaboličkog sindroma (23.1 vs 14.6%). Postojala je razlika u parametrima inflamacije [29.5(13.7-44.0 vs. 16.0(10.3-23.7) za SE; 5.4(2.8-15.1) vs. 3.0(2.1-4.0) za CRP, p<0.000 za oba]. Zastupljenost IR (*HOMA2-IR>1)je bila* značajno veća u grupi bolesnika *(71.9% vs. 48.8%, p=0.019)*. Stepen IR, %IS, koncentracija insulina i C peptida su bile veće u grupi obolelih (Tabela), dok se HOMA-%B nije razlikovala. U logističkoj regresiji, nakon korekcije za markere inflamacije razlika u IR je bila dosta smanjena, ali i dalje statistiki značajna (Tabela), dok je značajnost za nivo C peptide izgubljena.

Tabela 1. Poređenje parametara metabolizma glukoze između posmatranih grupa i analiza doprinosa markera inflamacije razlikama u stepenu insulinske rezistencije i sekretorne sposobnosti B ćelija pankreasa.

PARAMETRI	BOLESNICI (N=96)	KONTROLA (N=41)	P	P korigovan za ESR	P korigovan za CRP	P korigovan za SE+CRP
Glikemija (mmol/l)	4.8±0.6	4.7±0.8	0.541	/	/	/
Insulin (pmol/L)	78.4±41.5	56.0±29.9	**0.004**	0.017	0.024	0.035
HOMA-%S	80.5±47.8	112.6±63.5	**0.004**	0.042	0.035	0.069
HOMA2-IR	1.67±0.88	1.17±0.64	**0.003**	**0.013**	**0.018**	**0.027**
HOMA-%B	152.1±48.9	146.7±57.3	0.360	/	/	/
C peptid (pmol/L)	812±340	672±262	**0.039**	0.188	0.061	0.126

Zaključak: Bolesnici sa RA imaju značajno veću zastupljenost i stepen IR u odnosu na grupu zdravih ispitanika, kao i smanjenu funkciju β ćelija pankreasa. Održavanje statistički značajne razlike, iako dosta umanjene, i nakon korekcije prema stepenu inflamacije, ukazuje da inflamacija ima važnu, ali ne i presudnu ulogu u razvoju IR u bolesnika sa RA. Sa druge strane, inflamacija ima značajan uticaj na sekretornu sposobnost β ćelija pankreasa.

US 10.

PORE\u0110ENJE ANTIINFLAMATORNIH EFEKATA TRI RAZLI\u010cITE DOZE ALFAKALCIDOLA I PREDNIZONA U AKTIVNOM REUMATOIDNOM ARTRITISU

Katarina Simić – Pašalić[1], Anđela Gavrilović[4], Tatjana Živanović – Radnić[1], Katarina Gošić[1], Mirjana Šefik – Bukilica[2], Nemanja Damjanov[2] i Jelena Vojinović[3]

[1]Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija, [2]Institut za reumatologiju nb Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu , Srbija, [3] Klinički Centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija, [4] KBC Zvezdara, Beograd, Srbija

Uvod: Otkriće vitamin D receptora (VDR) u ćelijama imunog sistema i činjenice da neke od tih ćelija proizvode D hormon, ukazali su na njegova imunoregulatorna svojstva. Za alfakalcidol, analog vitamina D i agonist VDR je in vitro potvrđen direktan uticaj na produkciju inflamatornih citokina.
Cilj: Ispitati i uporediti klinički i laboratorijski antiinflamatorni efekat tri različite doze alfakalcidola i prednizona u aktivnom Reumatoidnom artritisu (RA).
Bolesnici i metode: U otvoreno, prospektivno, interventno istraživanje, odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za reumatologiju i Agencije za lekove Srbije, uključeni su bolesnici sa aktivnim RA (DAS 28 >3,2), koji su najmanje tri meseca pred uključenje lečeni najvišom podnošljivom dozom metotreksata (MTX), a bez pridruženih bolesti ili terapija od značaja za zapaljenje i matebolizam kalcijuma. Posle potpisivanja pisanog pristanka, uzeti su anamnestički podaci, određena aktivnost RA i uzeta krv za analize:SE, CRP, tHol, HDL,LDL, kalcijum, Ca++, glukoza, IL6, TNF α, IL10, IL4, urin za dnevnu kalciuriju. Bolesnici su nasumično raspoređeni za tromesečno lečenje sa 1μg (grupa A1), 2μg (grupa A2), 3μg alfakalcidola (grupa A3) dnevno ili 20mg prednizona dnevno prvi mesec, a 10mg tokom naredna dva meseca, prosečno 13,3mg dnevno (grupa C). Praćeni su u intervalima od 2-4 nedelje radi uvida u efikasnost i bezbednost primenjenog lečenja, a klinički i laboratorijski podaci dobijeni nakon završetka istraživanja su upoređeni sa bazičnim u svakoj terapijskoj grupi, kao i međusobno. Statistička analiza je urađena u SPSS 20 paketu.
Rezultati: Od 67 RA bolesnika, njih 46(68,65%) su žene, prosečna starost ispitanika je bila 56,24±12,423 (23-83), trajanje bolesti 7,71±6,68 (1-33) godina, doza MTX 15,41±3,28 (10-25) mg/nedeljno, a dužina lečenja MTX om 5,67±5,899(0,5-15) godina, prosečna aktivnost RA-DAS28 5,58±0,905(3,22-7,55). Bolesnici randomizovani u različite terapijske grupe bili su u potpunosti komparabilni. Nakon tromesečnog lečenja u svim terapijskim grupama je nađena visoko statistički značajno snižena aktivnost bolesti (DAS 28): u A1, A2, A3 i C (p<0,01, paired t test). Međugrupno poređenje promene ΔDAS28 je pokazalo značajnu razliku (p<0,05, ANOVA one way). Fisher LSD post hock testom je utvrđeno da se grupe A2 i C razikuju u odnosu na A1 i A3, a međusobno ne (p=0,427), u pogledu smanjenja DAS28. Grupe A2, A3 i C se nisu razlikovale po učestalosti povoljnog DAS28 EULAR odgovora odnosno ΔDAS28>1,2, nakon tromesečnog lečenja (p=0,532, χ2), niti po ΔpVAS (p=0,586, ANOVA). Broj bolnih zglobova je značajno smanjen u A2 (p<0,05), A3 (p<0,05), a i C (p<0,05), dok je broj otečenih zglobova statistički značajno smanjen u A2 (p<0,05) i u C (p<0,05, paired t test). Sedimentacija eritrocita je visoko statistički značajno snižena u grupi C (p<0,01), a značajno u A2 (p<0,05, paired t test). U grupi A2 je i CRP visoko statistički snižen (p<0,01), kao i IL 6 (p<0,05), dok je HDL frakcija holesterola statistički značajno povišena (p<0,05) na kraju perioda aktivnog lečenja. Međugrupno upoređeno, promena ΔHDL je bila statistički značajno različita (p<0,05, ANOVA), a ΔHDL u A2 se nije razlikovao od promene, tj porasta ΔHDL u grupi C (p=0,324, Fisher LSD post hock), a ove grupe su se razlikovale od A1 i A3. Nije bilo drugih neželjenih pojava, sem hiperkalciurije kod 6/16(37,5%) bolesnika lečenih sa 3μg alfakalcidola, što je korigovano privremenim smanjenjem doze na 1μg, dok je u grupi lečenih prednizonom, kod 6/15(40%) došlo do ponavljanja hiperglikemije, što je delimično korigovano dijetom i povećanjem doze bigvanida.

Zaključci: U grupama bolesnika sa aktivnim RA na stabilnoj dozi MTX, lečenih bilo alfakalcidolom 1µg(grupa A1), 2µg(grupa A2), 3µg(grupaA3) ili prednizonom (grupa C) tokom tri meseca, došlo je do značajnog smanjenja aktivnosti bolesti. Nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja osim hiperkalciurija u grupi lečenih sa 3µg alfakalcidola i hiperglikemija u grupi lečenih prednizonom.Doza alfakalcidola 2µg podjednako je antiinflamatorno efikasna kao i prednizon 13,3mg dnevno, uz povoljniji profil bezbednosti.

US 11.
UČESTALOST DOSTIZANJA REMISIJE ILI NISKE AKTIVNOSTI BOLESTI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA KOMBINOVANOJ TERAPIJI BIOLOŠKIM I KONVENCIONALNIM BOLEST MODIFIKUJUĆIM LEKOM

Slađana Živojinovic[1], Sarina Mamula Mašić[2] Nataša Milić[3] i Nemanja Damjanov[1,]
[1] Institut za reumatologiju, Beograd
[2] Roche d.o.o. Beograd
[3]Institut za medicinsku statistiku, Medicinski fakultet, Beograd;

Cilj rada: Da se proceni efikasnost prvog biološkog leka kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA), na osnovu učestalosti dostizanja remisije ili niske aktivnosti bolesti, odnosno postizanja cilja lečenja prema strategiji "treat to target".
Metode: Bolesnici sa dijagnozom RA, kojima je prvi biološki lek dodat na prethodnu konvencionalnu terapiju, i koji su lečeni kombinovanom terapijom najmanje 6 meseci, u Institutu za reumatologiju u periodu novembar-decembar 2014. $DAS28_{SE}$ je korišćen da svrsta bolesnike u jednu od kategorija aktivnosti bolesti: remisija, niska, umerena ili visoka aktivnost. Aktivnost bolesti je merena pre uvodjenja biološkog leka i pri jednoj redovnoj kontroli (slučajni uzorak).
Rezultati: Analiza je obuhvatila ukupno 60 bolesnika sa prosečnom dužinom trajanja bolesti do uključivanja biološkog leka 7.7 godina. 88.4% bolesnika je imalo visoku aktivnost bolesti pri uključivanju biološkog leka. Prosečna vrednost DAS 28_{SE} u trenutku uključivanja biološkog leka je bila 6.08. Najveći broj bolesnika je prethodno lečen methotrexatom (MTX) u prosečnoj dozi 10.3mg nedeljno, od kojih je 75.9% bilo na monoterapiji MTX-om, a 12.3% na kombinaciji MTX i drugog sintetskog bolest modifikujućeg leka (sBML). 5.4% bolesnika je dobijalo sulfasalazin pre uključivanja biološkog leka, a 6.4% bolesnika druge sBML. Od bioloških lekova najzastupljeniji je bio Etanercept 50.7%, Adalimumab 21.1%, Tocilizumab 17%, Golimumab 9.0% i Infliksimab 1.8%. Prilikom poslednjeg pregleda 36.0% bolesnika je bilo u remisiji, 27.9% u niskoj aktivnosti, 31.1% u umerenoj i 5.1% u visokoj aktivnosti bolesti. Kod 10.3% bolesnika koji nisu dostigli cilj lečenja (oni u umerenoj i visokoj aktivnosti bolesti), kao razlog je navedeno sekundarno izostajanje efekta.
Zaključak: Studija preseka je pokazala da je značajno poboljšana kontrola bolesti, kod bolesnika sa visoko aktivnim RA, uvodjenjem bioloških lekova. Mada i dalje veliki procenat bolesnika ostaje u umerenoj i visokoj aktivnosti bolesti. Fokusiranjem na strategiju lečenja prema zadotom cilju, i češćim kontrolama aktivnosti bolesti, kao i pristupom individualizacije terapije svakom pojedinačnom bolesniku, moglo bi se očekivati povećanje procenta bolesnika koji dostižu zadati cilj.

US 12.
UTICAJ PREKIDA TERAPIJE ETANERCEPTOM NA STEPEN AKTIVNOSTI BOLESTI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Gorica Ristić, Branislava Glišić, Milan Petronijević, Bojana Knećević, Ksenija Božić, Sivija Carević, Dušan Jandrić, Dušan Stefanović
Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA

Uvod: Nakon višegodišnje primene biološke terapije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA), danas se vodi polemika oko procene momenta za prekid terapije biološkim lekom, a da se izbegne recidiv bolesti.
Cilj rada: Analizirati aktivnosti bolesti nakon prinudnog prekida terapije etanerceptom kod bolesnika sa RA.
Metod: U analizu je uključeno 20 bolesnika prosečne starosti 55.6±10.1 godina, od čega su 75% bile žene, sa trajanjem bolesti 9.95±6.01 godina. Seropozitivnost je konstatovana kod 18 bolesnika. Svi bolesnici su bili na terapiji bolest modifikujućim lekovima, njih 75% na terapiji MTX-om 15.9±3.7mg nedeljno, 3 bolesnika su primala Aravu, a 2 pacijenta samo Resochin. Tri pacijenta su bila na terapiji sa 2 bazična leka, a njih 15 (75%) na terapiji steroidima, prosečno 8.8±2.5mg dnevno. Terapija etanerceptom je prekunuta iz tehničkih razloga tokom dva meseca. Pre prekida terapije bolesnici su primali lek tokom 3.06±2.1 godina, a na početku terapije prosečan DAS28 je iznosio 6.32±0.94.Klinička obrada je obuhvatala procenu aktivnosti bolesti (DAS28-SE) i funkcionalne sposobnosti (HAQ), a laboratorijska određivanje brzine SE eritrocita.
Rezultati: Promene u stepenu aktivnosti bolesti nakon prekida terapije tokom dva meseca su prikazane u tabeli. Najveća statistička značajnosti je dobijena za vrednosti DAS28-SE, a najmanja za procenu funkcionalne sposobnosti (HAQ).

Tabela. Poređenje parametara aktivnosti bolesti pre i nakon prekida terapije etanerceptom

PARAMETRI	Pre prekida Th	Nakon 2 meseca prekida Th	P
DAS28-SE	**2.84±1.01**	**4.37±1.57**	**0.000**
VAS	**27.7±14.0**	**42.5±19.7**	**0.001**
SE	**15.4±11.7**	**25.5±14.8**	**0.001**
HAQ	**0.48±0.35**	**0.83±0.56**	**0.012**

Vrednosti p su određivane korišćenjem General Linear Modela

Zaključak: U našoj grupi bolesnika je pokazano da prekid terapije etanerceptom tokom dva meseca dovodi do značajnog pogoršanja aktivnosti bolesti. S obzirom na malu grupu ispitanika nije rađena analiza u odnosu na dužinu primene leka i dužinu trajanja prethodno postignute remisije bolesti, što bi u svakom slučaju bilo značajno u proceni koji bolesnici bi bili kandidati za prekid terapije biološkim lekom.

US 13.
DA LI PUŠAČI IMAJU AGRESIVNIJI POČETAK REUMATOIDNOG ARTRITISA?

Slavica Z. Prodanović, Goran Radunović, Maja Zlatanović, Katarina Simić-Pašalić, Mirjana Šefik-Bukilica, Srđan Šerić
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Pušenje je dobro poznati faktor rizika za nastanak reumatoidnog artritisa (RA). Udružen sa genetskim faktorima olakšava produkciju antitela na citrulisani peptid (ACPA) i tako dovodi do razvoja bolesti (1).
Cilj rada: Ispitati uticaj pušenja na razvoj agresivnije forme ranog RA.
Metod: U studiji praćenja ispitano je 54 žena (85.7%) i 9 muškaraca (13.8%), prosečne starosti 53.79 ± 14.1 god Dijagnoza ranog RA (trajanja ≤12 mes.) postavljena je u Institutu za reumatologiju prema EULAR/ACR klasifikacionim kriterijumima iz 2010 god. Prosečno trajanje ranog RA iznosilo je 3.6±2.6 meseci. Analizirani bolesnici predhodno nisu primali glikokortikoidnu niti DMARD terapiju i bili su bez nalaza. strukturnih promena na radiografiji šaka i stopala. Evolutivnost RA procenjena je na osnovu vrednosti DAS28 indexa aktivnosti i nalaza erozivnih promena zglobova šaka (RC, MCP1-5) i stopala (MTP1-5) procenjenih ultrazvučnim (UZ) pregledom u vreme postavljanja dijagnoze RA i nakon 6 meseci lečenja metotrexatom (15 mg/nedeljno). Ultrazvučni pregled obavljen je lineranom sondom 8-18 Mz aparata ESAOTE My Lab70. Nalaz zglobne erozije ocenjen je prema preporukama OMERACT grupe experata kao prekid kontinuiteta kortikalne kosti istovremeno vidljiv pri transferzalnom i longitudinalnom položaju UZ sonde.Bolesnici pušači su prema broju cigareta (paklo/godina) podeljeni u 3 grupe: 1: ≤ 5 paklo/godina - laki pušači; 2: 5-20 paklo/godina–umereni i 3: ≥20 paklo/godina–teški pušači. Podaci su statistički obrađeni u SPSS (ANOVA).
Rezultati: Od ukupno 63 bolesnika sa ranim RA 33 (52.4%) su bili nepušači, 11 (17.4%) bolesnika. je prestalo da puši najmanje 2 godine pre početka RA a 19 (30.2%) bolesnika su bili aktivni pušačai. U grupi lakih pušača bilo je 3 (4.8%) bolesnika, 13 (20.6%) bolesnika u grupi umerenih pušača, 3 (4.8%) bolesnika su bili teški pušači U vreme postavljanja dijagnoze ranog RA nije bilo statistićki značajne razlike između grupa nepušača, lakih, umerenih i teških pušača u odnosu na vrednost DAS28 indexa (prosečna vrednost: 5.7 vs. 6.5 vs. 5 vs; 6.1, p=0.387) kao i broja eho erozija (prosečna vrednost: 2.4 vs.1.7 vs. 2.3 vs 3.3 , p=0.814). Nakon 6 meseci lečenja grupa bolesnika umerenih i teških pušača imali su statistički značajno manje smanjenje DAS28 indexa aktivnosti RA od grupe nepušača i lakih pušača (prosečna vrednost: 0.9 vs 0.9 vs.1.7 vs.3.2, p<0.05). Nije bilo statistički značajne razlike u porastu broja novih erozija pri Uz pregledu između grupa umerenih i teških pušača u poređenju sa grupama nepušača i lakih pušača nakon 6 meseci primene MTX (prosečne vrednosti: 1.7 vs. 0.2 vs. 0.3 vs. 1.0 , p>0.05).
Zaključak: Posle 6 meseci lečenja MTX (15mg/nedeljno) 63 bolesnika sa ranim RA, nepušači i laki pušači imali su značajnije veće smanjenje vrednosti DAS28 indexa u poređenju sa grupom umerenih i teških pušača. Broj novih erozija na zglobovima šaka i stopala, procenjenih UZ pregledom, nije se značajnije razlikovao između posmatranih grupa bolesnika.

1. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. Smoking May Trigger HLA–DR (Shared Epitope)–Restricted Immune Reactionsto Autoantigens Modified by Citrullination, *Arthritis* & Rheumatism 2006; 54 (1): 38 – 46.

US 14.
KOLHICIN INHIBIRA STVARANJE NEUTROFILNIH EKSTRĆELIJSKIH ZAMKI *IN VIVO* I *IN VITRO*

Ivica Jeremić[1], Christine Schauer[2], Georg Schett[2], Luis Munoz[2], Martin Herrmann[2]
[1]*Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija*
[2]*Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany*

Uvod: Nakon ingestije kristala urata neutrofili podležu procesu netoze, odnosno izbacuju sopstvenu DNK dekorisanu mikrobicidnim proteinima i formiraju tzv. neutrofilne ekstraćelijske zamke odnosno netove (*engl. NET-neutrophil extracellular traps*). Agregirani NET-ovi vezani za potku izgrađenu od igličastih kristala urata formiraju tofuse. Inhibicija nastanka tofusa mogla bi da budu terapijski cilj u lečenju pacijenata obolelih od gihta.
Cilj: Ispitati da li kolhicin sprečava stvaranje NET-ova *in vivo* i *in vitro*.
Metodologija: Za *in vivo* eksperimenti korišćeni su humani neutrofili izolovani iz periferne krvi zdravih dobrovoljaca. Neutrofili su tretirani kristalima urata različite koncentracije u prisustvu i odsustvu kolhicina. Kvantifikacija NET-ova je obavljena merenjem koncentracije DNK koja je otpuštena u rastvor.
Za *in vivo* eksperimente formirani su vazdušni džepovi u potkožnom tkivu miševa *BALB-C* soja. U vazdušne džepove injektovani su kristali urata i praćeno je formiranje tofusa. Nakon lavaže vazdušnih džepova merena je koncentracija citokina i DNK u lavatu, kao i kvantifikacija pro- i anti-inflamatornih makrofaga metodom protočne citometrije.
Rezultati: Kolhicin u *in vitro* uslovima primenjen u koncentraciji 1μM smanjuje otpuštanje DNK iz neutrofila tretiranih kristalima urata za 38,3 % ($p<0,01$) u odnosu na kontrolu. Kolhicin primenjen intraperitonealno smanjuje veličinu tofusa indukovanog uratima u vazdušnim džepovima eksperimentalnih miševa. U lavatu vazdušnih džepova miševa prethodno tretiranih kolhicinom oslobađanje DNK indukovano uratima bilo je značajno manje (1470±155 ng/mL) u odnosu na netretiranu kontrolu (2253±168 ng/mL) ($p<0,01$). Ukupan broj ćelija koje infiltrišu vazdušne džepove bio je isti u obe grupe ($3,18±1,61x10^6$ kod miševa tretiranih kolhicinom i $3,16±1,38x10^6$ kod kontrolne grupe), međutim koncetracija ćelija bila je značajno manja kod miševa tretiranih kolhicinom ($3,26±0,59x10^6$ /mL) u odnosu na kontrolu ($6,47±2,32x10^6$/mL) ($p<0,01$). Tretman kolhicinom povećao je koncentraciju MIP1α ($p<0,01$), dok je koncentracija ostalih citokina i hemokina: IL-1β, IL-18, IFNγ, IP10, IL-2, IP-10 bila slična u obe grupe. Miševi tretirani kolhicinom imali su značajno veći broj antiinflamatornih M2 makrofaga u lavatu, u odnosu na kontrolnu grupu.
Zaključak: Kolhicin smanjuje stvaranje neutrofilnih ekstraćelijskih zamki kako u *in vivo* uslovima, tako i kod eksperimentalnih životinja.

US 15.
SPOSOBNOST ZDRAVSTVENOG SISTEMA U SRBIJI DA PREPOZNA TERET SPONDILOARTRITISA: STUDIJA EULAR-a

Mirjana Zlatković-Švenda[1], Roksanda Stojanović[1], Sandra Grujičić-Šipetić[2], Marija Radak-Perović[1], Nemanja Damjanov[1], Ljiljana Šolević[3], Vera Petrović[4], Danijela Nerić-Porubović[5], Vesna Ristanović[5] , Francis Guillemin[6]
[1]*Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,* [2]*Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,* [3]*Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Kruševcu,* [4] *Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Čačku,* [5]*Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Užicu,* [6]*INSERM – CIC-EC, Department of clinical Epidemiology and Evaluation- University Hospital and Université de Lorraine, Nancy, France*

Cilj: odrediti prevalenciju spondiloartritisa (SpA) u dva različita regiona Srbije, u okviru studije Evropske Lige za borbu protiv reumatskih bolesti (EULAR); proceniti sposobnost zdravstvene zaštite u Srbiji da prepozna i leči bolesnike sa dijagnozom SpA.
Metode: studija je sprovedena u dvo-faznom istraživanju na uzorku urbane populacije u dva dela Srbije: severni deo (Beograd) i južni deo (Čačak, Užice i Kruševac), što čini 36,5% ukupne populacije u Srbiji. U prvoj, detekcionoj fazi telefonom je pozivan svaki 100-ti telefonski pretplatnik u ispitivanim gradovima, kome su postavljana pitanja iz prethodno validiranog Upitnika (1). Dijagnoza obolelih potvrđena je od strane reumatologa. Rezultati prevalencije direktno su standardizovani prema starosti i polu u odnosu na referentnu populaciju Srbije (popis stanovništva 2002). Osobama kojima je potvrđena dijagnoza SpA postavljena su dva dodatna pitanja: „Koliko je vremena prošlo od kada ste osetili prve simptome bolesti do trenutka postavljanja Vaše dijagnoze“ i „ Koju terapiju ste uzimali ili koristili u periodu od pojave prvih simptoma do trenutka kada ste posetili reumatologa“.
Rezultati: 6213 osoba je pozivano telefonom; 63.6% je odgovorilo na Upitnik; 66 je pregledano. Ukupno je identifikovano 16 osoba sa SpA, od kojih je 5 novo-dijagnostikovanih (2). Standardizovana prevalencija SpA u severnom delu Srbije je 0.28% (95% interval poverenja [95% IP] 0.08;0.48), to jest 0.31 (95% IP 0.00;0.65) za muškarce i 0.25% (95% IP 0.01;0.49) za žene; u južnom delu je 0.42% (0.02;0.82), odnosno 0.41 (0.02;0.81) za muškarce i 0.43% (0.04;0.82) za žene. Vreme do postavljanja dijagnoze SpA iznosi 23.6±24.9 meseci za severni i 13.6±11.3 meseci za južni deo Srbije, odnosno 19.2±20.2 meseca za Srbiju. Pre nego što je utvrđeno da boluju od SpA svi bolesnici su lečeni sa NSAIL, ali većinom sa nižim dozama ili „po potrebi“ (56.2%), neki od njih fizikalnom terapijom (43.7%), odnosno benzodijazepinima (18.7%).
Zaključci: prevalencija SpA u Srbiji ne razlikuje se značajno u severnom i južnom delu, kao ni između žena i muškaraca. Odlaganje dijagnoze SpA u Srbiji iznosi oko 19 meseci; većina bolesnika za to vreme nije bila adekvatno lečena. Jedna trećina obolelih od SpA u Srbiji nije ranije bila dijagnostikovana.

1. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, Milenkovic MP, Vlajinac HD, Le Bihan E, Guillemin F. Adaptation and validation of a telephone questionnaire – Serbian version for case detection of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy (multicentric Eular study). Clin Exp Rheumatol. 2007; 25(1): 75-84.
2. Zlatkovic-Svenda M, Stojanović R, Grujičić-Šipetic S, Radak-Perović M, Damjanov N, Guillemin F. Prevalence of spondyloarthritis in Serbia: a EULAR endorsed study. Ann Rheum Dis 2015, Letter Published Online First: 5 June 2015.

US 16.
TERAPIJSKA EFIKASNOST I BEZBEDNOST LEČENJA UVEITISA

Dragana Lazarević[1], Jelena Vojinović[1,2]
[1]Klinika za dečje interne bolesti, Klinički centar Niš
[2]Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Uveitis predstavlja upalni proces prednjeg očnog segmenta koji se može javiti u okviru juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) i ukoliko se ne sprovede adekvatan tretman može dovesti do ozbiljnih oštećenja vida, čak slepila.
Cilj: Prikazati terapijsku efikasnost i bezbednost lečenja uveitisa kod JIA pacijenata primenom imunosupresivne i biološke terapije.
Materijal i metode: Prosprektivno su praćeni JIA pacijenti sa aktivnim uveitisom kod kojih je izostao odgovor na primenu standardne topične terapije steroidima i midrijaticima uz bazičnu imunosupresivnu terapiju (metotreksat oralno ili subkutano 10-20 mg/m^2), a kod kojih je zbog odžavanja upale na oku doneta odluka o uvođenju biološke terapije (adalimumab u dozi od 24 mg/m^2 svake dve nedelje subkutano). Terapijska efikasnost i bezbednost biološke terapije praćena je periodičnim pregledima na 3 meseca uz redovne oftalmološke kontrole biomikroskopskim pregledom i merenjem očnog pritiska. U slučaju relapsa uveitisa oftamološka kontrola je vršena na 7, 14 i 30 dana.
Rezultati: Naša grupa bolesnika obuhvatila je 11 JIA sa uveitisom: 3 devojčice (27.27%) i 8 dečaka (72.73 %). Zastupljenost podtipova bila je: 72.73 % oligoartikularni i prošireni- oligo dok je 27.27% imalo JIA SEA tip bolesti. Pozitivost antinuklearnih antitela (ANA) bila je prisutna kod svih (100%) devojčica sa oligo JIA podtipovima. Kod JIA SEA podtipa HLA B1:51 haplotip bio je prisutan kod 62.5% i HLA B 27 haplotipa kod 12.5 % pacijenata. Prisustvo ovih gena je kod dečaka bilo visoko udruženo sa češćom pojavom uveitisa. Prosečan uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze artritisa bio je 77.9 (27-156) meseci, a uveitisa 111.8 (45-204) meseci. Pre uvođenja biološke terapije dužina trajanja artritisa bila je 47.2 (6-120) meseci, a dužina trajanja uveitisa bila je 12.3 (3-36) meseci. Svi pacijenti su bili na imunosupresivnoj terapiji metotreksatom tokom 48.27 (12-144) meseci u prosečnoj dozi od 10 mg/m^2. U posmatranom periodu od započinjanja biološke terapije došlo je do remisije uvetisa i nije bilo novih relapsa bolesti. Na kraju posmatranog perioda monookularni gubitak vida je bio prisutan kod 2 pacijenta (18.18%), koji je bio evidentan i pre uvođenja biološke terapije. Ozbiljne neželjene reakcije nisu zabeležene.
Zaključak: Adalimumab u kombinaciji sa metotreksatom je pokazao terapijsku efikasnost i bezbednost u JIA pacijenata sa uveitisom kod kojih je izostao odgovor na primenu standardnih terapijskih procedura, što je u skladu sa najnovijim terapijskim algoritmima[1,2].

1. *Bou R et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. Rheumatol Int 2015 May;35(5):777-785.*
2. *Heiligenhaus A et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2012 May;32(5):1121-33.*

US 17.
ANALIZA OSTEODENZITOMETRIJSKOG NALAZA NA KUKU KOD PACIJENATA SA OSTEOPOROTIČNIM PRELOMIMA

Zoran Grujić[1], Nada Jevtić[1], Ljiljana Ercegovčević[1], Siniša Jovović[2], Aleksandar Jovanovski [3]
[1]Specijalna bolnica za rehabilitaciju, Banja Koviljača, [2]Opšta bolnica, Loznica,
[3]Opšta bolnica, Šabac

Uvod: Jedina pouzdana metoda za procenu rizika od nastanka frakture je osteodenzitometrija aksijalnog skeleta. Za izračunavanje FRAX indexa neophodna je DXA kuka.
Cilj rada: Pratiti i analizirati sve parametre dobijene merenjem mineralne koštane gustine na vratu butne kosti kod pacijenata sa zadobijenim prelomima osteoporoti čne etilogije i uočiti kakav je njihov značaj kao prediktora loše prognoze.
Materijal i metode: Mineralna koštana gustina je merena Lunarovim aparatom, DPX tipa na vratu butne kosti, po standardnim proprozicijama za centralnu DXA-u.
Analizirane su vrednosti BMD (apsolutne, izražene u gr./cm2 i odstupanja od normalnih vrednosti izra žena u procentima), vrednosti T scora i Z- scora na kuku i vrednosti FRAX indexa (Hip fracture). Demografski podaci i informacije o prelomima su preuzeti iz ankete koju svi pacijenti popunjavaju a merenja telesne visine i težine su vršena standardnim metodama.

U ispitivanju je učestvovalo 1499 pacijenata, starijih od 50 god., oba pola.
Dobijeni podaci su statistički obrađeni Hi- kvadrat testom, t- testom i ROC analizom.
Rezultati: Prosečna starost ispitanika je bila 63,72 god. 235 ispitanika je dalo podatak da su već zadobili jedan ili više preloma, osteoporotične etilogije. 44 ispitanika je imalo prelom kuka, a 45 je zadobilo dva i više preloma.
Na osnovu vrednosti T-scor na kuku kod ispitanika sa osteoporozom njih 36,4% su imali prelom, a kod ispitanika sa urednim nalazom 8, 9% (X2=24,281; p
Zaključak: Merenje mineralne koštane gustine na vratu butne kosti je vrlo pouzdana metoda u proceni čvrstine celokupnog skeleta i sa velikom sigurnošću može poslužiti u predikciji nastanka osteoporotičnih preloma jer u velikoj meri korelira sa njihovom učestalošću. Značajno će doprineti i adekvatnom načinu lečenja osteoporoze.

US 18.
UTICAJ DENOSUMABA NA MINERALNU KOŠTANU GUSTINU I RIZIK OD PRELOMA KOD POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE- NAŠA ISKUSTVA

S. Novković, I.R. Jeremić, K. Simić- Pašalić, N. Vujasinović- Stupar
Institut za reumatologiju, Beograd

Cilj rada bio je da se ispita uticaj denosumaba na mineralnu koštanu gustinu (BMD) i rizik od preloma kod postmenopauzalnih žena (PMŽ) sa osteoporozom (OP).
Bolesnici i metode: Ispitana je 31 PMŽ sa dijagnozom primarne OP. Ispitanice su u predhodnom periodu bile na terapiji bisfosfonatima, koja je prekinuta zbog neefikasnosti ili zbog dugogodišnje primene. Kod svih bolesnica rađen je osteodenzitometrijski (DXA) pregled na lumbalnoj (L) kičmi i kuku, na aparatu Lunar Advance Prodigy i to pre početka lečenja i prosečno nakon 18 meseci. U tom periodu bolesnice su primile dve doze Denosumab-a od 60 mg/ s.c. na 6 mes. Istovremeno su evidentirani i svi dodatni faktori rizika za prelom, nakon čega je kod svake bolesnice procenjen 10-godišnji rizik za glavne OP frakture i frakture kuka, definisan FRAX- om (korišćen je grčki model FRAX-a). Statistička obrada rađena je u SPSS sistemu, odgovarajućim statističkim metodama.
Rezultati: Prosečna starost u ispitivanoj grupi iznosila je 71,3 ± 7,4 god. Prosečna dužina predhodnog lečenja bisfosfonatima bila je 6,5 ± 3,7 god.(od 15 do 0,5 god). Vrednost BMD L kičme pre početka lečenja bila je prosečno 0,730 ± 0,999 gr/cm², a nakon 18 meseci zabeležen je porast vrednosti BMD L kičme na 0,752 ± 0,112 (p= 0,08). BMD kuka na početku ispitivanja imao je prosečnu vrednost 0,669 ± 0,104 gr/cm², a nakon 18 meseci došlo je do statistički značajnog porasta BMD kuka na 0,681 ± 0,107 gr/cm² (p= 0,04). Prosečna vrednost FRAX- a za velike OP frakture pre početka ispitivanja iznosila je 16,8 ± 9,4 % i nije se značajno promenilla nakon 18 meseci, kada je imala vrednost od 16,9 ± 8,6 % (p= 0,83). Vrednost FRAX indexa za frakture kuka bila je prosečno 7,04 ± 6,50 % pre početka ispitivanja, a nakon 18 meseci ova vrednost iznosila je prosečno 7,2 ± 5,9 % (p= 0,70). U ispitivanoj grupi pre početka lečenja denosumabom zabeleženo je ukupno 40 osteoporotskih preloma na svim lokacijama (1,3 ± 1,8), dok su u toku praćenja od 18 meseci registrivana samo 3 nova preloma (0.1 ± 0,3).
Zaključak: Nakon 18 meseci primene denosumaba u lečenju postmenopauzalne osteoporoze došlo je do statistički značajnog (ali ne i klinički značajnog) porasta mineralne koštane gustine na kuku kod ispitivanih žena. Nije bilo značajne razlike u predviđanju 10-godišnjeg rizika za prelom (kako za glavne OP prelome, tako i za prelom kuka) pre početka primene denosumaba i po završetku ispitivanja. Imajući u vidu starenje kao faktor rizika za prelom, stabilna vrednost FRAX indeksa nakon 18 meseci može se objasniti pozitivnim efektom leka na BMD.

P 01.
KARAKTERISTIKE BOLA KOD PACIJENATA SA DEGENERATIVNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

Snežana Tomašević-Todorović[1], Aleksandar Knežević[1], Slobodan Pantelinac[1], Ksenija Bošković[1], Karmela Filipović[2], Jelena Zvekić-Svorcan[2]
[1]Medicinski fakultet, Univerzitet Novi Sad, Klinika za medicinsku rehabilitaciju, KCV,
[2]Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

Uvod: Bol je najznačajnija manifestacija degenerativnih reumatskih bolesti, zbog velikog uticaja na sve aspekte svakodnevnog života obolelih
Cilj rada: Procena prisustva neuropatske komponente bola kod pacijenata sa degenerativnim promenama na kičmi i na perifernim zglobovima. Ustanoviti razlike u subjektivnom osećaju bola i teškoće u obavljanju aktivnosti dnevnog života kod pacijenata sa različitim lokalizacijama degenerativnog procesa (kičma u odnosu na periferne zglobove), kao i u odnosu na pol, starost, indeks telesne mase (BMI).
Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 50 pacijenata (25 pacijenata sa OA kolena I kukova) i 25 pacijenata sa DRB (cervikalni i lumbalni sindrom), oba pola (17 muškaraca i 43 žene). Prosečna starost ispitanika u grupi sa degenerativnim oboljenjima kičme (DRB) je bila 58,08 ± 14,31 godina, dok je prosečna starost ispitanika sa OA perifernih zglobova (kuka i kolena) bila 63,29 ±13,06. Pacijenti su testirani na Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine. U istraživanju su korišćeni upitnici: DN4 upitnik (Douleur Neuropathique 4) i BPI (Brief Pain Inventory).
Rezultati: Prosečne vrednosti Body Mass Index (BMI) kod pacijenata sa DRB kičme su iznosile 28,70±5,12), dok su kod pacijenata u grupi sa OA perifernih zglobova bile 26,40±4,89. Ustanovili smo statistiČki značajno više vrednosti DN4 skora u grupi pacijenata sa DRB kičmenog stuba (31.96) u odnosu na grupu ispitanika sa OA perifernih zglobova (19.04) (pË,0.01). U istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika među grupama pacijenata po pitanju prisutnog osećaja pečenja, bolne hladnoće, električnih udara, bockanja, po prisutnog osećaja svraba, smanjenog osećaja na dodir i po pitanju prisutnog povećanja ili uzrokovanja bola četkanjem. U rezultatima DN4 upitnika uočene su sledeće statistički značajne razlike: u grupi pacijenata sa DRB kičmenog stuba su značajno više prisutni osećaji mravinjanja i utrnulosti u odnosu na iste osećaje u grupi pacijenata sa degenerativnim reumatskim oboljenjima perifernih zglobova (pË,0.01). Rezultati upitnika BPI (Brief Pain Inventory), ukazuju na najveći uticaj bola na hod i raspoloženje u grupi pacijenata sa degenerativnim reumatskim oboljenjima kičmenog stuba, a na spavanje i hod u grupi sa OA kolena i kukova.
Zaključak: Kod pacijenata sa degenerativnim reumatskim oboljenjima kičmenog stuba je uočeno značajnije prisustvo neuropatske komponente bola, kao i intenzivniji bol u odnosu na pacijente sa degenerativnim reumatskim bolestima perifernih zglobova. Bol negativno utiče na obavljanje dnevnih aktivnosti kod pacijenata sa degenerativnim promenama na kičmenom stubu i perifernim zglobovima.

P 02.
KVALITET ŽIVOTA U ODNOSU NA STEPEN OŠTEĆENJA VISCERALNIH ORGANA, AKTIVNOST BOLESTI I IMUNOSEROLOŠKE POKAZATELJE KOD OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE

Ana Zeković
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Sistemska skleroza (SSc) je udružena sa skraćenjem životnog veka, oštećenjem funkcije, depresijom, što dovodi do smanjenja kvaliteta života (Health related quality of life- HRQOL). Postoje podaci o lošijem HRQOL-u kod obolelih sa težim oštećenjem plućne funkcije, bubrega i srca. Zbog relativno malog broja objavljenih istraživanja, za sada nedostaju podaci o načinu na koji težina i aktivnost bolesti pojedinačno utiču na kvalitet života i da li je to povezano sa imunoserološkim profilom obolelih od SSc.
Cilj: proceniti uticaj stepena oštećenja organa, aktivnosti bolesti, oblika bolesti i imunoseroloških pokazatelja na kvalitet života obolelih od sistemske skleroze
Metod: u istraživanju je učestvovalo 72 bolesnika koji su zadovoljavali EULAR 2013 klasifikacione kriterijume za dijagnozu sistemske skleroze uz podatak o zahvaćenosti bar jednog visceralnog organa. Bolesnici su lečeni na Institutu za reumatologiju u periodu od aprila do oktobra 2014. godine. Beleženi su demografski podaci, kao i klinički podaci o zahvaćenosti pojedinih organa. Za procenu stepena zahvaćenosti kože korišćen je modifikovan Rodnan skin scor (mRSS), dok je za procenu aktivnosti bolesti korišćen Valentini disease activity score (VDAI). Za procenu kvaliteta života korišćen je upitnik SF-36.
Rezultati: od 72 bolesnika, žena je bilo 62 (86.1%), muškaraca. 10 (13.9%), ograničen oblik bolesti imalo je 57 (79.2%) ispitanika, dok je difuzan oblik bolesti imalo njih 13 (18.1%). Najmanja prosečna vrednost za SF-36 upitnik bila je u domenu opšteg zdravlja, a najveća u domenu mentalnog zdravlja. Dokazano je da oboleli sa plućnom fibrozom imaju lošiji HRQOL u poređenju sa bolesnicima bez plućne fibroze. Bolesnici sa višim vrednostima parametara plućne funkcije (VC, DLCO) imali su više vrednosti pojedinačnih komponenti SF 36 upitnika. Učestalost artralgija, fleksionih kontraktura, tetivnog trenja, kao i prisustvo perikardnog izliva koreliše sa lošijim HRQOL-om . Dokazana je negativna korelacija između stepena aktivnosti bolesti i HRQOL-a. Nije dokazana korelacija vrednosti SF36 upinika sa oblikom bolesti, imunoserološkim profilom, indirektno procenjenom vrednošću ESPDK i bubrežnom funkcijom.
Zaključak: na kvalitet života obolelih od SSc značajno utiče stepen oštećenja pojedinih visceralnih organa, na prvom mestu pluća, a potom i gastrointestinalnog trakta. Visoka aktivnost bolesti dovodi do smanjenja HRQOL-a, dok oblik bolesti i imunoserološki profil nemaju uticaj na kvaliteta života obolelih od SSc.

P 03.
DEMIJELINIZACIJA U SLE: DA LI JE MULTIPLA SKLEROZA ILI SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS? – PRIKAZ SLUČAJA
Bojana Knežević, Ksenija Božić, Milan Petronijević, Silvija Stević Carević, Gorica Ristić, Branislava Glišić, Dušan Stefanović
Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojno Medicinska akademija.

Cilj rada je da prikažemo retku udruženost dve bolesti: sistemskog eritemskog lupusa i multiple skleroze.
Rezultati: Prve tegobe kod pacijentkinje S. D, u dobi od 34 g. iz Užica počinju sredinom jula 2014 g. parestezijama u levoj, potom u desnoj nozi i sedalnom predelu. Jula 2014g. hospitalizovana je u ZC Užice-Klinika za neurologiju. U tada uradjenim laboratorijskim analizama svi nalazi su bili granicama referentnih vrednosti, virusološke analize na HCV, HBV, HIV, VDRL su bile negativne. Učinjena je lumbalna punkcija vidjene su pozitivne oligoklonalne trake u likvoru. Uradjen je MR endokranijuma na kome su vidjene zone obostrano supratentorijalno i u moždanom stablu levo koje se ne prebojavaju kontrastom i koje odgovaraju demijelinizacionim, na MR TH kičme visini Th7-8 vidjena je demijelinizaciona promena 10x5 mm. Zaključeno je da se kod pacijentkinje radi o klinički izolovanom sindromu u prilog demijelinizacije. Lečena je pulsevima Methylprednisolona-1g/dan 5 dana, a potom Pronisonom u dozi od 20 mg dnevno sa postepenim smanjivanjem doze. Avgusta 2014g. iz terapije je isključen Pronison nakon čega dolazi do relapsa te je tokom avgusta 2014g. primila još tri pulsne doze Methylprednisolona, a u terapiju je uveden Tegretol.
Dobro se osećala do septembra 2014g. kada se javlja slabost, malaksalost, mučnina, febrilnost do 39 stepeni C uz ospu po licu i telu. Hospitalizovana je na Infektivnoj klinici u UŽicu kada se registruju povišeni biohumoralni markeri zapaljenja SE 20, CRP 49, leukocitoza, povišene vrednosti AST 288, ALT 330, ALP 837, GGT 510, LDH 963, HbsAg i anti HCV su bili negativni. Učinjenim morfoloŠkim ispitivanja verifikovani su obostrani pleuralni izlivi i splenomegalije. U toku hospitalizacije se javlja ikterus uz migratorni poliartritis. Hospitalizovana u naŠoj Klinici tokom septembra i oktobra 2014.g kada je zaključeno je da pacijentkinja ispunjava kriterijume za sistemski eritemski lupus (Coombs pozitivna anemija, ANA pozitivna, pozitivna anti dsDNA at, pleuralni izlivi, migratorni poliartritis). Zaključeno je da je lezija jetre (AST 4142-53-22, ALT 2702-145-21, bilirubin 238-47-18, ALP 568-161, LDH 1243-145), najverovatnije na terenu toksičnog hepatitisa zbog uzimanja Tegretola, učinjenim ispitivanjem isključen je virusni i autoimunski hepatitis. U toku hospitalizacije uradjen je kontrolni MR endokranijuma na kome su vidjene mulitple T2 hiperintenzne lezije lokalizovane supratentorijalno koje odgovaraju plakovima demijelinizacije. Konsultovan je neurolog i zaključeno je da pacijentkinja ispunjava kriterijume za postavljanje dijagnoze MS/RR forma. Lečena je srednjim dozama kortikosteroida-Urbason 40 mg dnevno uz gastroprotekciju, hepatoprotektivnom terapijom a u terapiju je uveden antimalarik. Na primenjenu terapiju dolazi do kliničkog poboljšanja pacijentkinje.
Zaključak: Postoji dilema da li su manifestacije na CNS-u u sklopu osnovne bolesti što se u ovom trenutku ne može dokazati. Postavlja se pitanje da li postoji nedostatak u klasifikacionim kriterijumima za SLE i MS i njihovoj dijagnostici što dovodi do konfuzije u definisanju ovog problema, a samim tim i do konfuzije u terapijskom pristupu. Uprkos stalnom napretku u poznavanju sistemskih bolesti vezivnog tkiva, sindromi preklapanja dve autoimunske bolesti i dalje predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov za lekare.

P 04.
TERAPIJSKI IZAZOVI U SISTEMSKOJ SKLEROZI (SSc) - PRIKAZ SLUČAJA
Dragana Lazarević[1], Jelena Vojinović[1,2]
[1]Klinika za dečje interne bolesti, Klinički Centar Niš
[2]Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Sistemska skleroza je retko oboljenje u dece, ali može imati fatalni ishod.
Cilj: Prikazujemo adolescentkinju sa plućnim zahvatom bolesti i primenu najnovijih terapijskih algoritama.
Materijal i metode: Analiza kliničkih manifestacija, laboratorijskih, imunoloških i parametara plućne funkcije.
Rezultati: Bolest je počela u 13. godini pojavom promena po koži u vidu teleaniektazija na licu i telu kao i beličastih, tvrdih izraštaja okruglog oblika na ekstenzornim stranama šaka, desnom kolenu i obe zatkolene jame. Tretirana kod dermatologa lokalnim kremama a zatim je hiruški odstranjen tumefakt sa prsta desne šake. Godinu dana kasnije, pri prvoj hospitalizaciji u našoj ustanovi, registrujemo zategnutu kožu lica i dlanova, brojne telengiektazije u predelu lica i palmarnoj strani šaka, Raynaud fenomen sa hipotrofijom tenara i hipotenara, početnu resorpciju jagodica prstiju i brojne kalcifikate u predelu šaka, desne patele i obe zatkolene jame. Laboratorijske analize: SE 7, Le 8.8, Ne 63.8%, Er 4.64, Hgb 136, Hct 0.38, Tr 227. Biohemijski i imunološki parametri u

granicama referenci (IgG 9.53, IgA 1.67, IgM 0.52, C3 1.260 g/L, C4 0.157 g/L, ANA, Anti dsDNK screen, Anti-Ro, Anti-La, Anti-RNP-70, Anti–centromera negativna, LAC negativan. Anti scl 70 nisu radjena iz tehničkih razloga. Proteinurija <0,1 g/l. Prednji očni segment, ultrazvučni pregled abdomena i srca uredan. Kapilaroskopski nalaz potvrdio aktivnu fazu promena u sklopu sistemske bolesti vezivnog tkiva. Radiološki verifikovani kalcifikati na šakama i kolenima, a na plućima se registruje uvećanje oba hilusa i naglašen intersticijski crtež. Testovi procene plućne funkcije ukazuju na lak restriktivan poremećaj ventilacije: VC 82.4%, FVC 91.5%, FEV1 88.2%, PEF 65.5% sa sniženim difuzionim kapacitetom za ugljen dioksid - CO_2 (DLCO 86.9%),dok je CT pluća bio uredan. Na osnovu Zulijanovih kriterijuma[1] postavljena je dijagnoza SSc i pacijentkinja je uvedena u bridging terapiju steroidima i imunosupresivima (Tbl. CelCept), vazodilatatorima (Tbl.Nifelat) i ibandronatom (Tbl.Fosavans). I pored redovnog uzimanja imunosupresivne terapije nakon godinu dana dolazi do progresije bolesti. Kalcifikati postaju izraženiji, posebno na kolenima što joj otežava kretanje, te su morali hiruški da budu uklonjeni. Zbog pogoršanja plućne funkcije:VC 72.5%,FVC 78.8%,FEV1 88.6%,PEF 75.4% i redukcije DLCO (69.56%) učinjen je kontrolni CT pluća koji ukazuje na plućnu fibrozu, te je terapijski režim izmenjen po protokolu za plućnu fibrozu[2] i u terapiju uveden ciklofosfamid. Aktuelno bolesnica završava 6-ti ciklus mesečne doze ciklofosfamida, ali se za sada ne registruje značajno poboljšanje plućne funkcije zbog čega se razmatra uvođenje ileoprosta u terapiju.

Zaključak: Terapijski pristup pacijenata sa SSc predstavlja ujedno i izazov i poteškoću za pedijatrijskog reumatologa, individualan je i zavisi od zahvata različitih organskih sistema.

1. *Provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. Zulian et al Arthritis Rheum 2007; 57(2):203–212.*
2. *EUSTAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2009; 68:620-628.*

P 05.

POREĐENJE ULTRAZVUČNOG NALAZA ŠAKA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM I REUMATOIDNIM ARTRITISOM

I.R. Jeremić[1], M.Basarić[1], S.Prodanović[1], N.Damjanov[1,2]
[1]Institut za reumatologiju, Beograd, [2]Medicinski fakultet, Beograd

Cilj rada: Želeli smo da uporedimo ultrazvučni (UZ) nalaz na zglobovima i tetivama šaka kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) i reumatoidnim artritisom (RA) i ispitamo njihovu povezanost sa kliničkim i laboratorijskim parametrima.

Ispitanici i metode: U studiju je nasumičnim izborom uključeno 30 bolesnika sa SSc (edematozna i atrofična faza) i 29 sa RA koji su lečeni u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Svim bolesnicima uzeti su anamnestički podaci (godine starosti, trajanje bolesti), urađen je klinički pregled (broj bolnih i otečenih zglobova, pregled kože kod obolelih od SSc kako bi se odredio modifikovani Rodnan skor kožnih promena, MRSS) i laboratorijske analize (sedimentacija eritrocita, SE). UZ pregledom šaka (aparat Esaote MyLab 70 Xvision, sonda 18 MHz) ispitivano je postojanje sinovijalne hipertrofije, izliva (B-mode UZ) i Power Doppler (PD) signala u zglobovima i tetivama, kao i erozije zglobova. Aktivnost artritisa je u obe grupe procenjena sa DAS28 i CDAI, a kod obolelih od SSc određen je i MRSS. HAQ-DI skor je služio za procenu funkcionalne nesposobnosti. Statistička obrada je rađena: t-testom raylike nezavisnih uzoraka ($p < 0.05$), z-testom razlike proporcija ($p < 0.05$) i linearnom korelacijom.

Rezultati: Grupe se nisu razlikovale po starosti bolesnika, polu, trajanju bolesti, aktivosti artritisa. HAQ-DI je imao značajno lošiji rezultat kod obolelih od SSc (1.6 vs 1.1, $p = 0.03$). Sinovijalna hipertrofija, izliv i prisustvo PD signala su se češće nalazili u grupi obolelih od RA ($p < 0.001$). Nalaz erozija je značajno češće bio zastupljen kod bolesnika sa RA ($p < 0.001$). Učestalost tenosinovitisa se nije razlikovala između dve grupe ($p = 0.9$); ipak oboleli od RA su imali značajno češće zahvaćene fleksorne tetive ($p = 0.04$). UZ nalaz broja sinovitisa kod obolelih od SSc nije imao značajnu povezanost sa SE, niti sa kliničkim parametrima (DAS28, CDAI, MRSS); dok je u grupi obolelih od RA bio povezan sa indeksima aktivnosti CDAI i DAS28 (0.007 i 0.05).

Zaključak: U našem ispitivanju, kod obolelih od RA UZ-om se značajno češće nalaze sinovijalna hipertrofija, izliv, aktivna hiperemija, erozivne promene zglobova i tenosinovitis fleksora. Kod obolelih od RA postoji slaba pozitivna povezanost broja sinovitisa procenjenih UZ sa CDAI ($r^2 = 0.13$) i sa DAS28 ($r^2 = 0.24$).

P 06.

POREĐENJE ULTRAZVUČNOG NALAZA ŠAKA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM I REUMATOIDNIM ARTRITISOM

M.Basarić, I.R. Jeremić, S.Prodanović, N.Damjanov
Institut za reumatologiju, Beograd

Cilj rada: Uporediti ultrazvučni (UZ) nalaz na zglobovima i tetivama šaka kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i reumatoidnim artritisom (RA) i utvrditi njihovu povezanost sa kliničkim i laboratorijskim parametrima.

Bolesnici i metode: Nasumičnim izborom u ispitivanje je uključeno 30 bolesnika sa SLE i 29 bolesnika sa RA (ACR kriterijumi), koji su lečeni na Institutu za reumatologiju. Svim bolesnicima uzeti su podaci o starosnoj dobi, polu i trajanju bolesti, urađen je klinički pregled (broj bolnih i otečenih zglobova) i laboratorijske analize(SLE: SE, CRP, ANA, Anti-DNK, C3 i C4; RA: SE i RF). Ultrazvučnim pregledom šaka (apart Esaote MyLab 70 Xvision, sonda 18MHz)ispitivano je postojanje UZ znakova (OMERACT kriterijumi) hipertrofije sinovije/izliva, tenosinovitisa i erozija. Kod svih bolesnika aktivnost artritisa procenjena je DAS28 i CDAI skorom, a bolesnicima obolelih od SLE urađen je i SLEDAI skor. Funkcionalna nesposobnost je kod svih bolesnika procenjena na osnovu HAQ-DI skora.

Rezultati: Grupe su bile komparabilne po starosti, polu, trajanju bolesti, aktivnosti artritisa, kao i indeksu nesposobnosti. Učestalost UZ hiprertrofije sinovije/izliva (p=0.001), pozitivnog PD signala (p=0.04), kao i erozija (p= 0.0002) je bila statistički značajno češća kod bolesnika sa RA. Međutim, nije uočena statistička razlika u učestalosti tenosinovitisa ($p = 0.25$) između grupa, mada su oboleli od SLE imali značajno češću zahvaćenost ektenzornih tetiva (p=0,05). UZ nalaz hipertrofije sinovije/izlivakod bolesnika sa SLE pokazala je umereno jaku statističku povezanost sa kliničkim nalazom (r^2=0,602, p=0,000) i CDAI (r^2= 0,519, p=0,000), ali ne i sa HAQ-DI iSLEDAI skorom,niti sa SE, CRP, ANA, Anti-DNK, C3 i C4. Dok je u grupi bolesnika sa RA utvrđena samo slaba statistička povezanost UZ nalaza sinovitisa saCDAI (r^2=0,126, $p = 0.007$), ali ne i sa kliničkim nalazom, laboratorijskim analizama SE i RF, kao ni saDAS28 i HAQ-DI skorom.

Zaključak: Ispitivani bolesnici sa RA imalisu češći ultrazvučni nalaz hipertrofije sinovije/izliva, pozitivnog PD signala i erozija na zglobovima šaka, dok je UZ nalaz tenosinovitisa ekstensornih tetiva bio češće zastupljen u bolesnika sa SLE.Utvrđena je umerano jaka povezanost UZ nalaza sinovitisa sa kliničkim nalazom i CDAI kod bolesnika sa SLE.

P 07.

POVEZANOST SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA I NON-HODGKIN LIMFOMA – PRIKAZ SLUČAJA

Elvira Strujić[1], Svetlana Aligrudić[2], Anka Popović[1],
[1]Klinički centar Crne Gore, [2]PZU Mercur Nera Podgorica

Uvod: Sistemski eritemski lupus je često udružen sa malignim bolestima, uključujući i non Hodgkin limfom. Studije su pokazale da pacijenti sa autoimunim reumatološkim bolestima imaju veći rizik za nastanak malignih bolesti u poređenju sa opštom populacijom, pri čemu je rizik za nastanak hematoloških maligniteta oko 60%. Tačan uzrok ove povezanosti još uvijek nije poznat.
Cilj rada: Utvrđivanje uzroka povezanosti autoimunih bolesti i non Hodgkin limfoma pretraživanjem literature i kroz prikaz slučaja.
Materijal i metode: Korištena je obimna medicinska dokumentacija pacijentkinje i podaci dobijeni pretraživanjem elektronskih baza podataka (PubMed, Medscape).
Rezultati: Pacijentkinja M.Ä. starosti 56 godina, liječi se od sistemskog eritemskog lupusa sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom i Sy Sjogren od 2003.godine. Liječena je hidrocholoroquinom i prednisolonom, čime je postignuta dobra kontrola bolesti i oba lijeka su vremenom isključena iz terapije. U martu 2005.godine zadobila je atraumatski prelom vrata desne butne kosti, postavljena je sumnja na postojanje avaskularne nekroze. Tokom operacije implantacije endoproteze kuka, urađena je biopsija kosti, patohistološki nalaz je bio uredan. Marta 2006.godine hospitalizovana je na plastičnoj hirurgiji radi ekstirpacije potkožnog tumora u predjelu desne nadlaktice. Nekoliko mjeseci ranije primijetila je čvorić na desnoj nadlaktici, koji se vremenom povećavao. Nije imala povišenu temperaturu, malaksalost, znojenje ni druge B simptome. Patohistološki nalaz je pokazao da se radi o non Hodgkin limfomu, nodularno-difuzni, B Ćelijski tip, CD20+++, LCA+++, CD70 alfa+++. Klinički stadijum bolesti evaluiran je kao CS IIIA, IPI srednje nizak 2. Liječenje je sprovedeno po R-CHOP protokolu, primila je 8 ciklusa terapije, a po završetku liječenja do 2 godine bila je terapiji održavanja rituximabom, čime je postignuta kompletna remisija bolesti. Do danas, redovno se kontroliše kod reumatologa i hematologa. Na poslednjoj reumatološkoj kontroli nije bilo znakova sistemske bolesti vezivnog tkiva u užem smislu. Saopštava da je njena sestra, koja se liječila od reumatoidnog artritisa, oboljela i liječena od adenokarcinoma kolona. U vrijeme postavljanja dijagnoze SLE i NHL, u porodičnoj anamnezi saopštila je da je majka bolovala od Ca dojke i da je imala reumatske tegobe, koje nijesu klinički evaluisane.
Zaključak: Velika multicentrična kohortna studija je pokazala da je rizik za hematološke malignitete kod oboljelih od lupusa za 60% veći nego kod opšte populacije, kao i mortalitet u slučaju koogzistencije ova dva oboljenja. Najčešći hematoloŠki malignitet kod oboljelih od lupusa je B Ćelijski NHL, difuzni tip. Uzrok ove povezanosti limfoma i lupusa još uvijek nije poznat. Smatralo se da imunosupresivi, posebno njihovo kumulativno dejstvo, mogu biti uzrok nastanka maligniteta, međutim, zabilježeni su i slučajevi javljanja limfoma kod pacijenata, koji nijesu primali imunosupresivnu terapiju. Nekada, NHL prethodi ili se javlja sinhrono sa SLE. Studije su pokazale da je zapravo rizik od obolijevanja od limfoma najveći u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze lupusa, tako da se nastanak limfoma dodatno ne moŽe objasniti kumulativnom dozom imunosupresiva. Jedino je nađen blago povećan rizik za oboljivenje od limfoma kod pacijenata tretiranih sa ciklofosfamidom, međutim, taj rizik je minimalan, te se ciklofosfamid i dalje koristi u liječenju SLE. Ispitivana je i veza izmeĐu aktivnosti bolesti i nastanka limfoma, međutim ni ona nije potvrđena. U slučaju naŠe pacijentkinje, zanimljiv je podatak o postojanju korelacije još jedne sistemske bolesti vezivnog tkiva (RA) i maligniteta (adenokarcinom kolona) u njenoj porodici, ŠTO bi ukazivalo i na genetsku uslovljenost istovremenog javljanja sistemske bolesti vezivnog tkiva i maligniteta.

P 08.

SARKOIDOZA-MANIFESTACIJE NA KOŠTANOM SISTEMU

Silvija Stević Carević, Branislava Glišić, Gorica Ristić, Ksenija Božić, Bojana Knežević, Milan Petronijević, Dušan Stefanović,
Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija

Uvod: Sarkoidoza je zapaljenska, sistemska bolest, nepoznatog uzroka, Osnovna promena je sarkoidni granulom. U 90% slučajeva manifestuje se zahvatanjem medijastinalnih limfnih čvorova, pluća, kože, oka, ali i bilo kog organa, uključujući i muskuloskeletni sistem. Promene na kostima se javljaju izmedju 1 i 13%, (prosečno 5%) slučajeva.
Cilj rada je da prikažemo slučaj bolesnika kod koga je dijagnostikovana sarkoidoza sa ekstrapulmonalnim manifestacijama i promenama na koštanom sistemu.
Rezultati: Bolesnik N.I., starosti 28god. Tegobe su se ispoljile maja 2011.g. artritisom skočnih zglobova, febrilnošću, uveitisom, promenama po tipu eritema nodozum, splenomegalijom. Učinjenim MSCT pregledom grudnog koša registrovana je medijastinalna limfadenopatija. Tokom hospitalizacije u Kl. za kožne bolesti VMA, učinjenim ispitivanjem, a nakon TBB, biopsije kože i kontrolnog MSCT pregleda grudnog koša, kojim je registrovan i pneumonitis, konzilijarno je zaključeno da se radi o neklasifikovanom vaskulitisu. Započeto je lečenje glukokortikoidima u dozi od 1mg/kgTT sa postepenim smanjenjem i antimalarikom čime je postignuta remisija bolesti. Jula 2014.g.,zbog bolova u levom kuku i LS kičmi uz pozitivan biohumoralni zapaljenski sindrom, a nakon radiografski verifikovanog obostranog sakroiliitisa i scintigrafski opisanih promena, postavljena je sumnja na avaskularnu nekrozu glave femura. Indikovana je dopunska dijagnostika, a MR pregledom kukova i SI zglobova potvrdjena je avaskularna nekroza, ali su opisane i multiple, infiltrativne, ovalne promene u sakrumu, telu desne ilijačne kosti, metafizama oba femura i levom trohanteru, nejasne etiologije. Analizom početka i celokupnog toka bolesti, a nakon održanog konzilijuma u sastavu, reumatolog, pulmolog, radiolog, ortoped, zaključeno je da se najverovatnije radi o sistemskom obliku sarkoidoze. Odlučeno je da se započne terapija Imuranom uz male doze glukokortikoida.
Zaključak: Kliničke manifestacije i tok sarkoidoze su varijabilne i za svakog pacijenta individualne. Mnoge manifestacije ove bolesti, naročito u hroničnoj formi, mogu imitirati one koje nalazimo u sistemskim bolestima vezivnog tkiva, kao što je bio slučaj i kod našeg pacijenta. Promene u koštanom sistemu u sarkoidozi su redak entitet i svakako dijagnostički i terapijski izazov za reumatologa.

P 09.

INICIJALNI KLINIČKI I LABORATORIJSKI PARAMETRI KOD DECE SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Gordana Vijatov Đurić, Andrea Đuretić, Borko Milanović, Đurđina Radenković
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SEL) je autoimunsko oboljenje sa multisistemskom, varijabilnom kliničkom ekspresijom i pojavom različitih autoantitela. U dečjem uzrastu ima nagliji početak i brži tok u odnosu na odrasle.
Cilj rada: Ispitivanje učestalosti pojedinih kliničkih i laboratorijskih parametara u početnoj fazi SEL kod dece.
Materijal i metode: Analizirani su inicijalni klinički i laboratorijski parametri kod 15 pedijatrijskih bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza SEL u periodu od januara 2005. do januara 2015. godine.

Rezultati: Od 15 ispitanih bolesnika, prosečnog uzrasta 14 godina, 12 (80%) je bilo ženskog, a 3 (20%) muškog pola. Različite konstitucionalne simptome imalo je 6 (40%) bolesnika. Kožne promene inicijalno su se manifestovale kao leptirast eritem lica (40%), fotosenzitivni dermatitis (33%), vaskulitis (20%), livedo reticularis (13%), a 27% bolesnika imalo je oralne ulceracije. Od 8 (53%) bolesnika sa artritisom, 80% je imalo poliartritis. Lupusni nefritis imalo je 6 (40%) bolesnika, sa prosečnom vrednošću proteinurije 2,2 g/dU (max. 6,15 g/dU), a kod 2 bolesnika lezija bubrega inicijalno se prezentovala kao bubrežna insuficijencija. Najčešća inicijalna neurološka manifestacija bila je glavobolja (27% bolesnika), a 1 bolesnik imao je epileptične napade. Perikarditis je imalo 20% bolesnika. Kod po jednog bolesnika inicijalna klinička manifestacija bila je plućna hemoragija, odnosno cerebrovaskularni inzult. Autoimunski tireoiditis registrovan je 20% bolesnika. Ubrzanu sedimentaciju eritrocita imali su svi bolesnici (X=54), leukopeniju 67% bolesnika (X=3,0x10^9/L), limfocitopeniju 73% (X=963/mm^3), trombocitopeniju 27% (X=70x10^9/L). Pozitivan direktni Coombs-ov test imalo je 80% bolesnika, a hemoliznu anemiju 27% (hemoglobin X=74 g/L). Pozitivna antinukleusna antitela registrovana su kod svih bolesnika, pozitivna anti ds DNK antitela kod 93%, povišen nivo anti β2 glikoprotein-I antitela kod 33% bolesnika, povišen nivo antikardiolipinskih antitela kod 27% i pozitivan lupus antikoagulans kod 27% bolesnika. Snižene vrednosti C3 komponente komplementa imalo je 67% bolesnika (X=0,43 g/l), a snižene vrednosti C4 komponente komplementa 80% (X=0,04 g/L). U momentu postavljanja dijagnoze bilo je ispunjeno prosečno 5 dijagnostičkih kriterijuma (4-10). Inicijalno, kod svih bolesnika primenjena je kortikosteroidna terapija, kod 93% hidroksihlorokvin, kod 27% ciklofosfamid, kod 13% mikofenolat mofetil.
Zaključak: Najčešće inicijalne kliničke manifestacije bile su kožne promene, poliartritis i nefritis, a u laboratorijskim nalazima dominirala je visoka učestalost pozitivnih anti ds DNK antitela. Mogućnost pojave životno ugrožavajućih manifestacija, ponekad i perakutno, zahteva pažljivu opservaciju ovih bolesnika.

P 10.
BOL U KUKU KOD DECE – DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM - prikaz bolesnika
Srđan Šerić, Gordana Sušić, Radovan Milenković
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Legg-Calvé-Perthesova bolest (poznatija kao Perthesova bolest) je idiopatska avaskularna nekroza proksimalne epifize femura kod dece. Bolest nije česta (5:100000). Javlja se u uzrastu od 2-14-te godine, najveća učestalost je oko 6-te godine. Dečaci oboljevaju pet puta češće. U 85% slučajeva bolest je jednostrana.
Prikaz bolesnika: Dečak uzrasta 6 godina je upućen na konsultativni pregeled u Institut za reumatologiju u Beogradu iz Opšte bolnice u Zrenjaninu, gde je hospitalizovan zbog sumnje na artritis desnog kolena (bol u desnom kolenu, povišena SE i CRP) . Objektivno postoji ograničenje pokreta rotacije u desnom KF zglobu. Zglobovi kolena punih obima pokreta, bez otoka. Nalaz na ostalim zglobovima uredan. Na UZ pregled desnog kolena nisu viđene patološke promene. Na UZ pegledu kukova vidjena je distenzija zglobne kapsule sa hipoehogenim sadržajem u zglobu. Klinički, laboratotijski i UZ nalaz ukazivali su na koksitis denog KF zgloba. Indikovana je radiografija karlice. Na radiografiji karlice, na desnom KF zglobu, vide se znaci patognomonični za ranu fazu Perthesove bolesti: proširenje zglobnog prostora, smanjene dimenzija i skleroza epifize, zamućenje fizealnog platoa i i povećana transparencija metafize.
Zaključak: Patognomoničan radiografski nakaz Perthesove bolesti isključio je postojanje koksitisa desnog KF zgloba, pa je bolesnik upućen ortopedu na dalje lečenje.

P 11.
PROCJENA EFIKASNOSTI LIJEKA RoACTEMRA KOD PACIJENATA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM
Svetlana Aligrudić,Dragana Pravilović Lutovac, Koviljka Kažić, Nataša Miketić, Ana Bulatović
Klinički centar Crne Gore, Podgorica

Uvod: Farmakoterapija za liječenje reumatoidnog artritisa (RA) usmjerena je na poboljšanju simptoma i modifikaciji toka bolesti, sa ciljem da se postigne remisija ili niska aktivnost bolesti. Važeći vodiči preporučuju ranu upotrebu biološke terapije u kombinaciji sa DMARD, kod onih pacijenata u kojih inicijalna terapija MTX ili njegova kombinacija sa drugim DMARD nije postigla zadovoljavajući učinak. Objavljen je veći broj registrovanih studija o upotrebi bioloških ljekova kao monoterapije.
Cilj rada: Cilj rada je da ukaže na ekikasnost lijeka tocilizumab (TCZ) kod pacijenata sa aktivnim RA.
Materijal i metode: Analizirani su podaci iz jednogodišnje, prospektivne, nerandomizirane, otvorene studije kojom je obuhvaćeno 50 pacijenata sa prethodno neadekvatnim odgovorom na DMARD. Primjenjivan je TCZ u kombinaciji sa Metotrexatom , a u tri slučaja i kao monoterapija u dozi od 8mg/kg intravenski svake 4 nedelje. Efikasnost je procjenjivana određivanjem DAS28 scora.
Rezultati: Prosječna starost pacijenta je 51.9 + 11.1 godina, od čega su većina žene (82%). Prosječna vrijednost DAS 28 scora tokom sreening proscjene prije započinjanja biološke terapije iznosila je 5,6, dok za vrijeme druge posjete 5,7 što ukazuje na visoku aktivnost bolesti. Tokom III posjete DAS28 iznosio je 4.4, i nastavlja dalje da opada tokon narednih kontola IV 4.2, V 3.9, VI 3.7 ukazujući na umjerenu aktivnost bolesti. Za vrijeme poslednje dvije posjete VII 3.5 i VIII 3.3 ukazuje na nisku aktivnost bolesti. Razlika među svih osam posjeta je statistički signifikanta za p
Zaključak : Prema EULAR-ovim kriterijumima, razlika između DAS28 scora na prvoj i poslednjoj posjeti, koja iznosti 2.3, ukazuje da se aktivnost bolesti smanjila na umjerenu aktivnost, što ukazuje na umereni tj. dobar terapijski odgovor u liječenju RA sa TCZ. Rana dijagnoza i rana upotreba biološke terapije sa DMARD dovodi do usporenijeg toka bolesti, a samim tim i boljeg kvaliteta života oboljelih od RA. Podaci dobijeni našim praćenjen koleriraju podacima iz svjetske vodeće studije Rose koja i potvrđuje brzu efikasnost lijeka TCZ već nakon jedne nedelje primljene lijeka u kombinaciji sa DMARD.

P 12.
NAŠE ISKUSTVO U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA BIOLOŠKIM LEKOVIMA
Branislava Glišić, Gorica Ristić, Milan Petronijević, Ksenija Božić, Bojana Knežević, Silvija Stević-Carević, Dušan Stefanović
Klinika za reumatologiju,Vojnomedicinska akademija,Beograd

Uvod: Kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom kod kojih je izostao efekat terapije lekovima koji menjaju tok bolesti, ili su se ispoljili njihovi neželjeni efekti, indikovana je primena biološke terapije. U ovom trenutku u našoj zemlji su registrovani blokatori TNF-±, IL-6 i anti-CD20 monoklonsko antitelo.
Cilj rada je da se prikaže iskustvo Klinike za reumatologiju VMA u lečenju obolelih od reumatoidnog artritisa biološkim lekovima.
Materijal i metode: Analizirane su demografske karakteristike, karakteristike bolesti i efekti terpije biološkim lekovima na aktivnost artritisa kod bolesnika lečenih u Klinici za reumatologiju VMA u periodu od 2007.g. do juna 2015.g.

Rezultati: Biološku terapiju je primalo 135 bolesnika sa reumatoidnim artritisom, 112 (83%) žena i 23 (17%) muškaraca, prosečne životne dobi 53.57±11.66 (25-78) godina. Dijagnoza bolesti je prosečno postavljena posle 1.94 ± 2.78 (3 meseca do 20 godina) godina od početka prvih simptoma i znakova. Do uvođenja biološke terapije bolest je prosečno trajala 6.7 ± 5.38 (6 meseci do 25 godina) godina. Jedan bioloŠki lek je do sada primalo 84(61%), dva 47(36%) a tri 4(3%) bolesnika. Etanercept je bio prvi lek kod 78(58%), tocilizumab 21(16%), rituximab 14(10%), infliximab 9(7%), golimumab 7(5%,) i adalimumab 6(4%) bolesnika. Kao drugi lek najčešće je primenjen rituximab, kod 37(79%) bolesnika. U junu 2015.g. na biološkoj terapiji je 115 bolesnika. Rituximab prima 50(43%), tocilizumab 24(22%), etanercept 22(19%), golimumab 7(6%), adalimumab 7(6%) i infliximab 5(4%) bolesnika. Biološki lek kao monoterapiju prima svega 4(3%) bolesnika. Metotrexat uzima 78(68%). U analiziranoj grupi 80 bolesnika je duže od godinu dana na biološkom leku i njih 58 (73%) je u remisiji ili ima minimalnu aktivnost bolesti. Lečenje je do sada prekinuto kod 20(15%) bolesnika (12 etanercept, 4 rituximab, 3 tocilizumab i 1 adalimumab). U analiziranom periodu 2 bolesnika su imala Herpes Zooster, dva su operisala bazocelularni karcinom kože, jedan bolesnik je imao značajan porast transaminaza koji se mogao pripisati primeni tocilizumaba a kod jednog bolesnika doza tocilizumaba je redukovana zbog leukopenije. Razlog promene leka kod 70% bolesnika je bila primarna neefikasnost.
Zaključak: U našoj klinici je najviše bolesnika lečeno etanerceptom. Cilj terapije je postignut kod 73% bolesnika. Neželjeni efekti su retki i samo kod jednog bolesnika razlog promene leka. Dalje praćenje će pokazati koliko će sekundarna neefikasnost uticati na ishod lečenja.

P 13.
TNF INHIBITORI U LEČENJU BOLESNIKA SA PSORIJAZNIM ARTRITISOM - ISKUSTVO NAŠEG CENTRA

K.Božić, M.Petronijević, B.Knežević, G.Ristić, B.Glišić, D.Jandrić, S.Stević-Carević, D. Stefanović
Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd.

Uvod: Psorijazni artritis (PsA) je hronična, zapaljenska bolest koja zahvata periferne zglobove, periartrikularno meko tkivo i aksijalni skelet kod bolesnika sa psorijazom. Klinička ispitivanja poslednjih desatak godina su pokazala efikasnost bioloŠkih lekova koji menjaju tok bolesti - naročito inhibitora faktora nekroze tumora (TNF) kod bolesnika sa PsA.
Cilj rada: Utvrditi efikasnost i bezbednost primene TNF inhibitora u lečenju naših bolesnika sa psorijaznim artritisom
Materijal i metode: Retrospektivna analiza 16 bolesnika (10m, 6ž), prosečne životne dobi 54 godine, prosečnog trajanja bolesti 9,5 godina, koji su praćeni u periodu maj 2008.g. - jun 2015.g. Kod bolesnika sa visokom aktivnosti PsA na perifernim zglobovima, kod kojih predhodna konvencionalna terapija je bila neefikasna ili je ispoljila neželjene efekte, su uvedeni TNF inhibitori. 14 bolesnika je lečeno etanerceptom u dozi 50 mg jedanput nedeljno, 2 bolesnika infliksimabom u dozi 5 mg/kg/tt 0, 2, 4 i 8 nedelje potom na dva meseca. Aktivnost bolesti je merena skorom DAS 44 na početku, posle 3, 6, 9 meseci i na kraju perioda praćenja primene TNF inhibitora. Na svakoj viziti su praćeni mogući neželjeni efekti terapije. Kod bolesnika sa zahvatanjem i aksijalnog skeleta je procenjivana aktivnost indeksom BASDAI.
Rezultati: Prosečna dužina lečenja TNF inhibitorima je bila 40,7 meseci (6-71 mesec). Niska aktivnost i remisija bolesti je postignuta nakon 3, 6 i 9 meseci kod 50%, 75% i 81% bolesnika. Na kraju perioda praćenja je u remisiji bilo 69% bolesnika, a u niskoj aktivnosti 12,5%. Kod tri bolesnika se ispoljio recidiv bolesti nakon prekida terapije duže od dva meseca. 8/16 bolesnika je imalo i aksijalnu bolest, a 3/8 bolesnika je imalo značajno smanjenje BASDAI indeksa. Dva bolesnika je imalo blage respiratorne infekcije, jedan umerenu leukopeniju, što nije zahtevalo prekid terapije. Nije bilo teških neželjenih efekata primene TNF inhibitora.
Zaključak: TNF inhibitori su efikasna terapija kod oko tri četvrtine bolesnika sa perifernim artritisom. Njihova efikasnost na aksijalne manifestacije u psorijaznom artritisu je mala. Prekid terapije duže od dva meseca je praćen recidivom bolesti, te se preporučuje kontinuirana primena. Dugotrajna terapija TNF inhibitorima je bezbedna kod bolesnika sa psorijaznim artritisom.

P 14.
PRIKAZ BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM I KARDIOVASKULARNOM BOLEŠĆU

Ivana Aleksić, Saša Milenković, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Jovan Nedović, Valentina Živković, Valentina Mitić, Sandra Šarić, Novica Dimić, Jovana Cvetković
Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"

Uvod: Bolesnici sa reumatoidnim artritisom imaju 2-3 puta veći rizik za kardiovaskularne bolestiu odnosu na zdrave osobe istog pola i životnog doba.Od svih KVB najčešći uzrok mortaliteta jeste ishemijska bolest srca i to u oko 50% slučajeva.
Prikaz slučaja: Bolesnica M.Đ., starosti 66 godina, penzioner iz Niša. Tegobe su počele februara 2015. godine bolovima i otocima sitnih zglobova šaka i stopala, zglobova ručja kao i kolenskih zglobova uz jutarnju ukočenost 2 sata.Nakon 2 meseca javile su se tegobe u vidu bolova u grudima stežućeg karaktera, koje se pojačavaju pri malom naporu, trajanja 20 minuta, opšta slabost i malaksalost,zbog čega je od 18.5.-25.5.2015.godine bolnički lečena na Klinci za kardiologiju Instituta „Niška Banja". Otpuštena sa Dg angine pektoris isledećom terapijom (Byol 5mg, Enalapril HCT, Vasotal 10mg, Cardiopirin 100mg, Monosan 20+20+0, Sortis 20mg uveče, NTG p.p.). Nakon toga bolesnica se javila reumatologu Instituta „Niška Banja" koji je indikovao hospitalizaciju na Klinici za reumatologiju a radi daljeg ispitivanja i lečenja. Na osnovu kliničkog nalaza (artritis oba ručja, MCP 2,3 desno i MCP 2,3,5 levo), uradjenih laboratorijskih analiza (SE=60, RF=192, AntiCCP=78, CRP=24), kao i dopunskih metoda ispitivanja (ultrazvuk zglobova: sinovitis zglobova ručja, MCP 2,3 obostrano i MTP 2-4 obostrano; radiografija šaka: jukstaartikularna osteoporoza) postavljena Dg seropozitivnog reumatoidnog artritisa visoke kliničke i biološke aktivnosti (DAS28=6,91). Na uradjenoj radiografiji pluća kod bolesnice verifikovana mekotkivna senka u gornjem desnom plućnom polju. Konsultovan pulmolog: Dg Infiltratio pulm.lat.dex. i zatražen MSCT pluća. Započeta terapija Sulfasalazinom po šemi, a zatim 27.6.2015.godine bolesnica upućena na Kliniku za plućne bolesti u Knez Selu, radi daljeg dijagnostičkog sagledavanja i lečenja.
Zaključak: Kod bolesnice sa reumatoidnim artritisom hronična inflamacija predstavlja nezavistan faktor rizika za razvoj ateroskleroze koronarnih arterija. Potrebno je pravovremeno otkrivanje kardiovaskularnih bolesti kod ovih bolesnika i njihovo adekvatno lečenje zbog visokog morbiditeta i mortaliteta.

P 15.
UTICAJ BALNEO FIZIKALNOG LEČENJA NA AKTIVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA

Tatjana Tomić, Dragana Gogić, Nada Jevtić , Slađana Marković
Specijalna bolnica za rehabilitaciju Banja Koviljača

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je sistemska bolest vezivnog tkiva nepoznatog uzroka, hroničnog, progresivnog toka čija je glavna karakteristike simetrični, destruktivni poliartritis. Zglobna destrukcija u RA se rano dešava zbog toga je od ključnog značaja postavljanje rane dijagnoze.

Osnovni cilj lečenja je zaustavljanje zapaljenjskog procesa. Uspeh u lečenju u mnogome zavisi od dobre procene aktivnosti bolesti. Najčešće korišćen kompozitni indeks aktivnosti RA je DAS28 kojim je obuhvaćen pregled 28 zglobova: PIP šaka, MCP, ručni zglobovi, laktovi, ramena i kolena. U obzir se uzima broj bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, brzina SE Er ili CRP kao i bolesnikova procena njegovog globalnog zdravlja izražena numerički na skali od 0 (najbolje) do 100 (najgore). Na osnovu kriterijuma aktivnosti izraženog preko indeksa DAS28, bolest je u remisiji ukoliko je DAS28 manja od 2,6, nisko aktivna DAS28 u intervalu od 2,6 do 3,2, umereno aktivna DAS28 u ntervalu 3,2 do 5,1 i visoko aktivna DAS28 veća od 5,1.

Cilj rada: Ispitati uticaj balneo fizikalnog lečenja na aktivnost reumatoidnog artritisa.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 43 bolesnika (34 žena i 9 muškaraca) obolelih od RA prosečne straosti 56,6 godina koji su tokom 2014.g.od strane RFZO upućeni u Specijalnu bolnicu za rehabilitaciju Banja Koviljača na balneo fizikalno lečenje u trajanju od 21 dan. U zavisnosti od kliničke procene svi su lečeni primenom kinezi th, peloida (hladnog na 24 st.C, ili indiferentnog na 38 st.C), hidro th (hladne ili indiferentne lokalnem kupke ili opšta hidro th).kao i neku od sledećih th procedura: lasero th, magneto th, ili neku od elektro th: IFS, DDS, TENS, galvanska struja, HT. Pacijente smo podelili u 2 grupe: I grupa obuhvatila je pacijente koji su na početku lečenje imali umereno aktivnu bolest (n 24), II grupa pacijente sa visoko aktivnim RA (n 19). Praćena je vrednost indeksa DAS28, broj bolnih i otečenih zglobova na početku i na kraju lečenja. U statističkoj analizi korišćen je Studentov T test.

Rezultati: Broj bolnih zglobova u I grupi je smanjen sa prosečnih 7 na 2,45 a u II grupi sa 17,47 na 5,78 što je u obe grupe statistički značajno smanjenje $p<0,05$. Broj otečenih zglobova je statistički značajno manji ($p<0,05$) kod ispitanika II grupe, dok je u prvojh grupi izmena bez statističke značajnosti. Smanjenje ukupne prosečne vrednosti DAS 28 kod ispitanika I grupe sa 4,27 na 3,31 a II grupe sa 5,59 na 4,12. je bez statistički značajne razlike.

Zaključak: Na osnovu rezultata istraživanja može se zaključiti da ukupno prosečno smanjenje vrednosti DAS28 zabeleženo kod ispitanika obe grupe na početku i na kraju lečenja nema statistiku značajnost, ali da je statistički značajno manji broj bolnih zglobova kod svih ispitanika na kraju lečenja kao i broj otečenih zglobova kod pacijenata koji su na početku bolesti imali visoko aktivnu formu bolesti.

P 16.
PRIKAZ PACIJENTKINJE SA KOMPLIKACIJOM NEADEKVATNO LEČENOG REUMATOIDNOG ARTRITISA

J.Cvetković[1], S. Stojanović[1,2], B.Stamenković[1,2], J.Nedović[1,2], M.Šljivić[1], N.Dimić[1], I.Aleksić[1],J.Jocić[1]
[1]Institut za lečenje i rehabilitaciju "NiškaBanja"
[2]Medicinski fakultet ,Univerzitet u Nišu

Kortkosteroidi (KS) se kao antiinflamatorna, simptomatska terapija koriste u lečenju reumatoidnog artritisa (RA) od 1950.godine. Poznato je da dugotrajna primena ovih lekova može dovesti do njihovih toksičnih efekata kao što su povećan rizik za kardiovaskularni događaj (1), ozbiljne infekcije (2), peptički ulkus (3) i osteoporoza (4). Prikazali smo pacijentkinju koja je od postavljanja dijagnoze RA (1993.godine), u mestu stanovanja, godinama lečena isključivo primenom kortokosteroidneterapije u visokoj dozi (prednizon u dozi od 20mg dnevno uz povremeno lečenje intravenski ampulama betametazona). U dva navrata započeta terapija bolest modifikujućim lekom (soli zlata, potom i metotreksat) koje je napuštena zbog nemogućnosti nabavke lekova i izostanka terapijskog odgovora. Na prijemu u naš Institut, aprila 2015.godine, u bolesnice se zapaža karakteristično zaokrugljeno lice "facieslunata" (Slika 1). Navodi da je od 2009.godine nakon operacije levog kolena, prisutna stalna

infekcija istog sa seceniranjem iz rane (brissafistule bio pozitivan na Staphylococcus aureus) (Slika 2). Bolesnica navodi da je imala operaciju levog kuka zbog koksitisa 2001.godine, i prelom desne potkolenice (beztraume) 2012.godine koji je tada hiruški lečen i nakon koje operacije je prisutna deformacija desne potkolenice pa je bolesnica od tada vezana za invalidska kolica (Slika 3). U bolesnice takođe prisutna teška osteoporoza (nalaz koštane denzitometrije na lumbalnoj kičmi BMD 0.719g/cm2, T scor -3.0 kao i na kuku BMD 0.307g/cm2 T scor -4.9), povišene vrednosti šećera u krvi i hipertenzija (od kojih se leči u poslednjih godinu dana). Hirurg ortoped u našem Institutu je u konsultaciji savetovao otpust sa Klinike za reumatologiju i dalje savetovanje u referentnoj ortopedskoj ustanovi. U otpustu savetovano lečenje sintetskim antimalarikom imajući u vidu da je terapija imunosupresivima kontraindikovana zbog hronične infekcije.

Veliki broj istraživanja je pokazao povezanost upotrebe visokih doza kortikosteroida (>10 mg dnevno) sa rizikom za nastanak infekcija koji je povećan dva do tri puta u ovakvih pacijenata. Zbog toga što pacijenti oboleli od RA imaju, i zbog prirode same bolesti, povećan rizik za infekcije u odnosu na opštu populaciju, preporuka je da kortikosteroidna terapija, i to u dozi ispod 10mg dnevno, bude rezervisana za pacijente u ranoj fazi lečenja RA i to u kratkom vremenskom periodu (5).

P 17.
ALOPECIA AREATA UNIVERSALIS KOD BOLESNICE SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA TERAPIJI ADALIMUMABOM

Predrag Ostojić, Slađana Živojinović
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Alopecia areata je autoimunsko oboljenje. Najteži oblik bolesti je apopecija areata universalis koja podrazumeva potpuni gubitak kose na poglavini, ali i malja na drugim delovima tela.

Prikaz slučaja: bolesnica stara 54 godine, iz okoline Beograda, obolela je jula 2004. godine (u 43. godini života) od seropozitivnog reumatoidnog artritisa. Uz male doze prednizona, bolesnica je od konvencionalnih LMTB do sada lečena antimalarikom (kratko tokom 2004.) i metotreksatom 15mg/nedeljno (2004-2014.). Zbog nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora na prethodnu terapiju metotreksatom, lečena je i biološkim lekovima – etanerceptom (2008-2009.), rituksimabom (2009.) i adalimumabom (2009-2014). Na kombinovanoj terpiji metotreksatom 15mg/nedeljno i adalimumabom 40mg na II nedelju, postignuta je remisija bolesti. Na kontroli juna 2014. godine bolesnica se žali na pojačano opadanje kose. Obustavljena je primena metotreksata a lečenje nastavljeno adalimumabom u monoterapiji. Novembra 2014. godine bolesnica na pregledu ima znake univerzalne alopecije sa gubitkom malja na svim delovima tela (poglavina, pazuh, obrve, trepavice, pubična regija, ekstremiteti). Obustavlja se i primena adalimumaba. Lečena je od strane dermatologa nekoliko nedelja topikalnim kortikosteroidima. Nakon tri meseca dolazi do pogoršanja zglobnih tegoba, te se uz saglasnost bolesnice lečenje nastavlja tocilizumabom u monoterapiji. Godinu dana po pojavi alopecije, i 7 meseci po prekidu terapije adalimumabom, nema rasta malja na bilo kom delu tela.

Zaključak: U dosadašnjoj literaturi opisana su 34 slučaja alpecije areate kod bolesnika na terapiji TNF-inhibitorima, od toga svega dva sa alopecijom universalis. 20 opisanih bolesnika je lečeno adalimumabom, 8 infliksimabom i 6 etanerceptom. Alopecija arteata se u navedenim slučajevima ispoljila u prve dve godine lečenja TNF-inhibitorom. Prognoza je bila najnepovoljnija kod bolesnika lečenih adalimumabom, kod kojih je u svega 35% slučajeva došlo do ponovnog rasta kose, a dva bolesnika su imali trajnu alopeciju universalis.

Literatura: Lindsey TF i sar. Hair loss induced by Tumor Necrosis Factor Alpha inhibitors. J Clin Investigat Dermatol 2013; 1(1): 6

P 18.

LEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM I KOMORBIDITETIMA

B. Erdeljan, M. Lazarević, J. Zvekić Svorcan, M. Maksimović.
Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Novi Sad

Uvod: "Leči do postizanja cilja" je opšteprihvaćena strategija lečenja reumatoidnog artritisa (RA) a cilj je remisija ili niska aktivnost bolesti. Međutim, komorbiditeti su značajan aspekt koji u pomenutoj strategiji moramo u potpunosti sagledati jer su česti kod bolesnika sa RA i značajno utiču na terapiju, morbiditet i mortalitet.Veća učestalost komorbiditeta se objašnjava hroničnim inflamacijom, poremećajem imunog sistema ali i posledicom primene terapije glikokortikoidima (GK). Osteoporoza uzrokovana glikokortikoidima (GIOP) je jedan od najčešćih komorbiditeta koja značajno povećava rizik za prelome.

Cilj rada: Prikazati redovno praćenje i ishod lećenja bolesnika sa RA, i pozitivan ishod lečenja takvog bolesnika na prisutni komorbiditet GIOP.

Rezultati: Bolesnica stara 61 god.boluje od seropopzitivnog RA od 2006.g. (ARA/ACR kriterijumi iz 1987.g) a lečenje je započeto Salazopirinom 1 g, Metotreksatom (MTX) 10 mg nedeljno, uz Folan i višegodišnju primenu Pronisona 10 mg. 2012.g. pregledana je u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad. Aktivnost bolesti merena DAS28 indekson je bila 5,65 (bolnih 12, otečenih 8 zglobova) -visoka kativnost RA, aktivnost artritisa bolesnika na VAS skali 80mm i HAQ 1,7. Na RTG šaka i stopala: erozije i suženje RC, MCP i MTP zglobova. Započeto je lečenje prema strategiji "leči do postizanja cilja" (Treat to target-T2T). Povećan je terapija: MTX 15 mg/nedeljno, Folan, Salazopirin 2g, Pronison 10 mg. Naredne 2 godine aktivnost bolesti je redovno merena indeksom DAS28 prvo na svakih 1 mesec potom na svaka 3 meseca. Održavala se umerena ili visoka aktivnost bolesti i pored korekcije terapije sintetskim BML.

Aprila 2014 g. zbog visoke aktivnosti bolesti DAS28 6,79 (bolan21, otečeno 8 zglobova) prisustva loših prognostičkih pokazatelja (RF i AntiCCP pozitivnost, prisutni reumatoidni čvorići, suvo oko i usta, na radiografijama šaka i stopala prisutne erozivne promene, zahvaćen veći broj zglobova, loša funkcijska sposobnost) i pored terapije sa dva sintetska BML (MTX 17,5 mg i Salazopirinv2 g u maksimalnoj tolerišućoj dozi) uz primenu GK, nije postignut cilj lečenja, indikovano je uključiti biološki lek –TNF inhibitor-golimumab 50 mg s.c/jednom mesečno. Posle 3 meseca, jula 2014.g.DAS28,4,43 (bolnih 7, otečenih 0), VAS 72 mm, HAQ 1,0. Oktobra 2014.g. DAS28 3,0 (bolan 1,otečeno 0) VAS 22mm HAQ1,0. Postignut je dobar terapijski odgovor i lečenje golimumabom je nastavljeno. Januara 2015. DAS28 2,20 (bolna 4, otečeno 0) VAS 22 mm, HAQ 0,75.Aprila je DAS28 3,18 (bolnih 7, otečeno 0), VAS 17 mm HAQ 0,875 ; a juna 2015 g DAS28 2,98 (bolna 2, otečeno 0) Terapija je dala zadovoljavajući rezultat, postignuta je remisija/niska aktivnost RA.

Od 2012 godine bolesnica se leči od GIOP. DXA nalaz: T scor na L1-L4 -3,8, BMD 0,725, kuk T scor -2,9, BMD 0,625. Lečenje započeto nedeljnim bisfosfonatom uz D vitamin (Alpha D3 1 mcg 1x1) i kalcijum 1200 mg. Februara 2014. posle pada u nivou zadobila je prelom prvog lumbalnog pršljena (VL1), nivo vitamina D (25 OH D) u serumu 11 nmol/l.Uključen je teriparatid 20 mcg s.c./ dnevno. Posle 1 g. DXA: T scor na L1-L4 -3,5, BMD 0,776, na kuku -2,5 BMD 0,680, nije bilo novih preloma, terapija je nastavljena.

Zaključak: Redovnim praćanjem aktivnosti RA kod našeg bolesnika i blagovremenom odlukom da se uključi biološki lek (golimumab), koja je podstaknuta činjenicom da bolesnik ima i GIOP, dalo je rezultate ne samo u smislu postizanja remisije/niske aktivnosti bolesti RA, već i u prevenciji nastanka novih preloma uzrokovanih GIOP. Pristup lečenju RA i GIOP kao celini predstavlja veliki potencijal za smanjenje nesposobnosti/invalidnosti kod ove dve hronične bolesti.

P 19.

ARTHRITIS PSORIATICA UDRUŽEN SA SCLEROKERATITISOM - PRIKAZ SLUČAJA

Bogdan Dejanović, Vladan Perić, Gordana Nikolić, Zlatica Petković, Dragiša Rašić
Medicinski fakultet Priština-Kosovska Mitrovica

Uvod:Psorijazni artritis (PsA) je sindrom koji se prezentuje psorijazom udruženom sa inflamatornim artitisom. Približno 10-20 % pacijenata sa psorijazom ima psorijazni artritis. Promene na noktima prisutne su u 90% pacijenata sa psorijaznim artritisom u odnosu na 41% pacijenata sa psorijazom, ali bez artritisa.

Cilj rada: Prikaz atipičnih formi bolesti, njihovo prepoznavanje i blagovremeno uvođenje adekvatne terapije u cilju sprečavanja nastanka komplikacija.

Rezultati: Bolesnik J.S., muškarac u starosnoj dobi od 71 godinu, penzioner, upućen na pregled od strane oftalmologa zbog pojave obostranog nodoznog recidivirajućeg episkleritisa i sumnje na sistemsku bolest vezivnog tkiva. Avgusta 2010. god. javio se svom dermatologu zbog oštećenja svih noktiju koje ima unazad dve godine. Dobija uput za dalju dijagnostiku i lečenje prvo u Nišu, a odatle Kliniku za dermatovenerologiju Beograd. Prva hospitaliacija nov.2010., sve nokatne ploče prstiju šaka distrofične po tipu trahionihije i punktirorminih impresija uz otoke i manje deformitete DIP zglobova. Na nokatnim pločama prstiju stopala zadebljanja i diskoloracija uglavnom distalne polovine nokatne ploče. U kulturi izolovana micelska vlakna. Dg na otpustu Tinea unguium terapija antimikoticima. Druga hopitalizacija maj 2011. i dalje perzistiraju promene na noktima bez poboljšanja. SE 18/. Konsultacija reumatologa: Osteoarthrosis mani bil. (kod pacijenta nema radioloških znakova da se radi o PsA DIP zglobova, ve je u pitanju artroza koja je na pojedinim zglobovima sekundarno inflamirana). Dg na otpustu: Psoriasis unguium, th. Neotigason. Treća hospitalizacija novembar 2011. zbog perzistiranja promena ponovo hospitalizovan. U terapiju uveden metotrexat (MTX). Ordiniranu terapiju MTX pacijent uzima u narednih godinu i po dana (jul 2013), dolazi do rasta normalnih nokatnih ploča i smirivanja zglobnih tegoba. Aprila 2015. hospitalizovan u Klinici za očne bolesti Beograd, zbog obostranog nodoznog recidivirajućeg episkleritisa. Lab. analize: SE 64/; CRP 11; ANA neg; ANCA neg.; VDRL neg.; u terapiju uvedene visoke doze kortikosteroida, pacijent se oseća bolje, ali pri smanjenju doze (40mg) dolazi do recidiva bolesti. Konsultovan reumatolog gde se na osnovu anamnestičkih podataka, objektivnog nalaza i ostalih pretraga zaključuje da se radi o PsA i predlaže ponovo uvođenje MTX u terapiju. Nakon dva meseca imamo značajno subjektivno i objektivno poboljšanje.

Zaključak: Radi se o atipičnom slučaju psorijaze gde su promene nalaze samo na nokatnim pločama. Blaga upala u predelu DIP zglobova, obzirom da nije bilo karakterističnih radioloških kriterijuma, okarakterisana je kao inflamirana artroza. Nakon uvođenja MTX u terapiju, dolazi do saniranja promene na noktima i smirivanja zglobnih tegoba. Dve godine nakon prekida uzimanja MTX javio se nodozni episcleritis na oba oka. Od očnih manifestacija koje se javljaju u sklopu PsA konjuktivitis, irtitis, recidivirajući akutni prednji uveitis srešćemo češće, a značajno ređe u oko 2% slučajava nalazimo bolest sklere. Pravovremeno prepoznavanje i uključivanje bolest modifikujućih lekova je ključno u sprečavanju komplikacija bolesti.

P 20.
LEČENJE OSTEOPOROZE U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Verica Lević,Vesna Eraković, Marija Lević
DZ Palilula, Beograd, DZ Zemun, Beograd, Apoteka Beograd

Uvod: Osteoporoza je progresivna, sistemska, skeletna bolest koja kao „tihi kradljivac kostiju dovodi do preloma kosti, koje najćešće vodi invaliditetu pa čak i smrti bolesnika, zbog komplikacija.
Cilj rada: Poboljšati naše mogućnosti u lečenju osteoporoze, kako bismo omogućili bolesnicima bolji i kvalitetniji život i smanjili troškove za lečenje bolesti i njenih komplikacija, koje su i bolne i neprijatne i skupe.
Metod rada: Retrospektivno praćenje bolesnika sa osteoporozom, koji su se javljali u ambulantu Doma zdravlja, u prvom tromesečju 2009.god. i prvom tromesečju 2014.god.slučajnim odabirom od po 400 reumatoloških bolesnika.
Rezultati: U 2009.god. od 400 reumatoloških bolesnika sa osteoporozom je 74 /18,5%/ i osteopenijom 49 /12,25%/ i to 48Ž, 1m. Od bolesnika sa osteoporozom na terapiji dnevnim bisfosfonatima je bilo 27 /36,49%/ i to u V deceniji 1Ž, u VI deceniji 6Ž, VII 11Ž, 1m, VIII 7Ž, 1m. Na terapiji nedeljnim bisfosfonatima je bilo 23 /31,08%/ i to u V deceniji 2ž, VI deceniji 2ž, 4m, VII deceniji 4ž, 3m, VIII 6ž, IX deceniji 2ž. Mesečne bisfosfonate je dobijalo 20 bolesnika /27,03%/ i to u V deceniji 1ž, vi 5ž, 2m, VII 4ž, 1m, VIII 5ž, 1m, IX 2ž, kombinovanu terapiju su dobijale 4ž. Tokom prvog tromesečja 2014.god. od 400 slučajno odabranih reumatoloških bolesnika sa dijagnostikovanom i lečenom osteoporozom je bilo njih 235 /58,75%/ i to 204ž i 31m. dnevne bisfosfonate je dobijalo 5 /2,13%/ i to u vi deceniji 2ž i vii 3ž. Nedeljne bisfosfonate je dobijalo 172 /73,19%/ i to u V deceniji 14ž, vi deceniji 58ž, 2m, vii 37ž, 12m, VIII 25ž, 12m i ix 12ž. Mesečne bisfosfonate je dobijalo 58 /24,68%/ i to u V deceniji 3ž, vi 18ž, 3m, VII 15ž, viii 12ž, 2m i IX 5ž.
Zaključak: Broj lečenih bolesnika sa osteoporozom se značajno povećao i to više kod postmenopauzalnih žena. Što se tiče terapije značajno je povećan broj bolesnika koji su dobijali nedeljne bisfosfonate u odnosu na dnevne, što objašnjavamo dostupnošću jer je „tihi kradljivac prepoznat kako od strane lekara i pacijenata, tako i od nadležnih institucija.

P 21.
UČESTALOST POJEDINIH TIPOVA VERTEBRALNIH FRAKTURA U PRIMARNOJ I SEKUNDARNOJ OSTEOPOROZI

V. Iriški
Dom zdravlja, Inđija

Uvod: Vertebralne frakture i njihova simptomatologija mogu biti prvi znak osteoporoze. Uočavanje promena na pršljenskim telima na standardnoj radiografiji kičmenog stuba kod pacijenta sa dorzalgijom kojoj nije prethodila veća trauma je relativno čest nalaz, pogotovo u šestoj (ili više) deceniji života.
Cilj rada: Analizirana je učestalost različitih tipova pršljenskih fraktura kod pacijenata sa osteoporozom i eventualna povezanost određenog tipa sa primarnom ili sekundarnom OP.
Materijal i metodologija: Studija je obuhvatala 103 pacijenta: 47 sa primarnom osteoporozom (43 žene i 4 muškarca) i 56 sa sekundarnom osteoporozom (38 žena i 18 muškaraca). Uzroci sekundarne osteoporoze bili su: RA 11, IDDM 12, primarna bilijarna ciroza jetre 3, hronični hepatitis C 2, peptički ulkus 13, HOBP 5, hemiplegija 6, SM polineuropatija 2, MS 1, SEL 1.
Svi pacijenti su se prvi put javili u fizijatrijsko-remutološku ambulntu zbog bola u leđima, izuzev oboleli od RA i sa hemiplegijom, koji su zbog primarne bolesti i ranije viđeni.
Uz fizikalni pregled, kod svih je urađena radiografija torakolumblane kičme u 2 pravca i rutinske laboratorijske analize.

Rezultati. Prikazani su tabelarno.

	wedge	biconcavity	crusch	Σ=103
60-69 P/S	10/13	3/6	4/5	17/24
70-79 P/S	8/5	6/6	6/10	20/21
80-89 P/S	2/1	6/1	2/9	10/11

Zaključak: Kod pacijenata u sedmoj deceniji života, predominantan tip frakture bile su wedge i u primarnoj i u sekundarnoj OP. U grupi u osmoj deceniji života, dominantan tip bile su wedge frakture u primarnoj a crusch frakture u sekundarnoj OP. Bikonkavne frakture su najčešći tip kod primarne OP u osoba u devetoj deceniji života. Kod vršnjaka sa sekundarnom OP, dominantan tip bile su crusch frakture.
Ovakvi rezultati sugerišu zaključak da je tip frakture u vezi sa aktivnošću primerenoj određenoj životnoj dobi ali i sa hormonskim statusom koji se menja sa starenjem kao i mogućom ekspresijom određenih gena u određenoj životnoj dobi. Uticaj primarne bolesti na koštani metabolizam kao i strukturu kostiju je bitan.

P 22.
DIFUZNA IDIOPATSKA SKELETNA HIPEROSTOZA SA KLINIČKIM KARAKTERISTIKAMA ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA - PRIKAZ SLUČAJA

Bogdan Dejanović[1], Srđan Šerić[2], Dragiša Rašić[1], Vladan Perić[1], Gordana Nikolić[1], Zlatica Petković[1]
[1]Medicinski faklultet Priština-Kosovska Mitrovica; [2]Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Difuzna idiopatska skeletna hiperostoza (DISH), zahvata aksijalni skelet i periferne enteze slično kao i ankilozirajući spondilitis (AS). Etiološki se ove dve bolesti značajno razlikuju. Obe bolesti karakteriše stvaranje koštanih proliferacija na aksijalnom skeletu. Iako nisu retke bolesti, AS i DISH se mogu izuzetno retko javiti kod iste osobe. Konfuzija nastaje zbog nedovoljnog poznavanja diferencijalne dijagnoze između ove dve bolesti.
Cilj rada: Skrenuti pažnju na mogucnost pojave atipicnih formi DISH koje po svojim kliničkim karakteristikama odgovaraju naprednom obliku AS.
Rezultati: Bolesnik A.Lj., muškarac u starosnoj dobi 57 godina, primljen u reumatološku ustanovu januara 2015. pod sumnjom na AS. Desetak godina unazad ima bolove u kičmi sa propagacijom bola u potiljak i redukcijom pokreta. Unazad šest meseci ima bolove u lumbalnoj i grudnoj kičmi, ramenima, kukovima, kolenima, bolove u predelu peta. Objektivni nalaz lokomotornog sistema: Cervikalna (C) kičma, pokreti minimalni, praćeni bolom. Rastojanje prsti pod - 30 cm, respiratorni index - 1cm, Shober - 3cm. Menell obostrano pozitivan. Laboratorijske analize SE 19/h, CRP 3.15; Rtg srca i pluća:...degenerativne promenjena Th kičmi. Rtg C, Th, LS kičme u dva pravca, sakroilijačnih (SI) zglobova, karlice: duž aksijalnog skeleta sindesmofiti i sekundarne degenerativne promene-masivni osteofiti. Znaci subhondralne skleroze na oba SI zgloba. Izražene entezitične promene na išijadičnoj i pubičnoj kosti na donjim ramusima obostrano, perithrohanteritis na velikim trohaterima. Nalaz bi govorio u prilog uputnoj dijagnozi. Na osnovu anamneze kliničkog pregleda i učinjenog ispitivanja Dg. Ankilozirajući spodilitis. Uraditi HLA i scintigrafiju skeleta. Urađena HLA tipizacija: HLA -B27 neg.; Scintigrafija kostiju uputna DG susp M.Bechterew: Scintigrafski nalaz išao bi u prilog postojanja artritisa. Nakon urađenih analiza rehospitalizovan i urađen MSCT Th i L kičme: Dekstrokonveksna skolioza aksijalnog skeleta. U torakalnom segmentu masivni spondilofiti koji premoštavaju pršljenove anterokorporalno, međutim u torakolumbalnom prelazu postoje sa lateralnih strana tanki sindesmofiti Što bi govorilo u prilog ankilozirajućeg spondilitisa. Potvrđena

dijagnoza AS i ordinirana terapija.
Maja 2015. u RI ponovljen rtg SI zglobova (standarni i kosi). Radiografski nalaz odgovara DISH-u .

Zaključak: DISH, dugo vremena je smatrana rengenološkim entitetom. Olivieri 1998 godine prvi opisuje pacijenta koji ima posturalni poremećaj, koji na prvi pogled liči na dijagnozu naprednog ankilozirajućeg spondilitisa, daljim ispitivanjem potvrđuje dijagnoza DISH-a. Naš pacijent ima karakterističan stav za AS, HLA B27 je negativan, indeksi pokretljiovosti torakalne i lumbalne kičme su smanjeni, a detaljnom analizomom rtg C, Th, LS i SI zglobova konstatovano da se radi o DISH-u. Tačna dijagnoza bolesti je primarni cilj. To je "conditio sine qua non" za pravilno lečenje pacijenata, i izbegavanje neefikasne, nepotrebne i rizične terapije. U ovom prikazu se vidi da je pored kliničara neophodno edukovati i ostale profile lekara, koji učestvuju postavljanju dijagnoze, a naročito rendgenologe.

P 23.

ZNAČAJ REHABILITACIJE KOD BOLESNIKA SA OSTEOPOROTIČNIM PRELOMOM KUKA

Rozita Filipov, Katarina Marković, Slavica Kozomara, Milena Stoičkov, Zorica Jevtić, Violeta Dimitrijević
Institut za prevenciju i lečenje Niška Banja u Niškoj Banji

Uvod: Najozbiljnija komplikacija osteoporoze je prelom kuka s obzirom na visoki mortalitet i morbiditet do koga dovodi. Razvoj osteoporoze je neprimetan, pa su prelomi kostiju najčešće prvi znak osteoporoze.
Cilj rada: Utvrditi značaj stacionarne rehabilitacije kod bolesnika nakon operativno lečenog preloma kuka zadobijenog pri maloj traumi.
Materijal i metode: Istraživanje je obavljeno u Institutu za prevenciju i lečenje Niška Banja. Obuhvaćeni su pacijenti koji su nakon zadobijenog preloma operativno lečeni " osteosintezom preloma ili ugradnjom veštačkog kuka. Posmatrani parametri pri prijemu i pri otpustu bili su: hod, obim pokreta u kuku â€" meren u stepenima, snaga mišića na osnovu manuelnog mišićnog testa i Barthelov indeks.
Rezultati: Ispitano je 78 bolesnika, od kojih je 40 (52,28%) imalo prelom u regiji trohantera, a 38 (48,72%) prelom vrata butne kosti. Prosečna starost bila je 76,45 (min.60, max. 87 god.). Rehabilitacioni program obuhvatao je primenu individualne kineziterapije, magneto i elektro terapije i zavisno od stanja bolesnika hidrokinezi terapiju u bazenu. Rehabilitacija je trajala 34,4 dana(min.21, max. 42 dana). Bolesnicima je merena koštana mineralna gustina(BMD) na aparatu Hologic i prosečna vrednost BMD na lumbalnoj kičmi iznosila je 0,782 +0,11g/cm2, T- scor - 2,6 +0,96, a na kuku (nepovređenom) 0,593+0,10g/cm2, T-scor â€" 2,7 +0,89. Po završetku rehabilitacije evidentirano je značajno poboljšanje kod svih bolesnika, s tim što su bolje rezultate imali oni kod kojih je u rehabilitaciju bila uključena i hidrokineziterapija (p
Zaključak: Prelomi kuka kod strijih osoba predstavljaju jedan od značajnih problema u rehabilitaciji i ishod je često neizvestan , a zavisi od mnogih faktora.

P 24.

MORBUS BEHÇET

Samir Mehmedagic, Šida Kasumagić
Klinika za bolesti srca i reumatizam Univerzitetski klinički centar Sarajevo,

Uvod: Morbus Behcet je rijetko autoimuno oboljenje, nedovoljno poznate etiologije a u patološkoj osnovi je vaskulitis malih krvnih žila. Hulusi Behčet je opisao 1937 godine oboljenje koje je kasnije po njemu i dobilo naziv**.** Geografski raspored se poklapa sa „putem svile" i najčešća je u zemljama dalekog, srednjeg istoka i mediteranskom bazenu. Glavni znaci bolesti: oralne afte,genitalne afte, kožne promjene ,očne promjene,oboljenje je češće kod muškaraca i zahvata oba oka obično u prve tri godine, prednji i stržnji uveitis .Artritis jednog do najviše 4 zgloba i obično ne dovodi do oštećenja zgloba, neurološke manifestacije-rijetke ali moguće kao što su glavobolje, epileptički napadi te promjene na krvnim sudovima , arterijama i venama
Cilj rada je komparirati dva slučaja sa različitim početkom tokom I ishodom oboljenja
Materijal i metode: kliničko i laboratorijsko ispitivanje kod dva pacijenta
Rezultati: SLUČAJ I. Muškarac u dobi od 36 godina koji tri godine ima problema sa vidom. Vođen od strane oftalmologa pod različitim dijagnozama te je u više navrata tretiran od strane oftalmologa u Sarajevu, Zagrebu , Beogradu , konzervativno i hirurški ali bez jasnog uspjeha u terapiji . U julu mjesecu 2013 zbog protrahiranog febrilnog stanja se hospitalizira na infektivnoj klinici , u međuvrenu se javlja duboka venska tromboza te se pacijent premješta na angiološku kliniku ali nakon sprovedenog tretmana i uključivanja antikoagulantne terapije i dalje prisutna febrilnost te se pacijent ponovno vraća na infektivnu kliniku kada se prvi put uključuje reumatolog.Počinju prvi put sada da se javljaju i afte po oralnoj sluznici te genitalne afte zbog čega se posumnja od strane reumatologa na Mb Behcet te se usmjerava dijagnostika u tom pravcu . U laboratorijskim nalazima nalazimo povišenu Se i CRP, dok su svi imunološki nalazi uredni kao i antifosfolipidna antitijela a nalaz HLA B51 je negativan. Uključi se mala doza kortikosteroida na što pacijent postaje afebrilan, klinički dosta bolji .S obzirom da se radi o rijetkom oboljnju na našem području preporučuje se odlazak Njemačku gdje potvrđuju djagnozu MB Behcet i preporuči se terapija anti TNF-om ali prije toga da se uradi MRI cijelog tijela na kome se nađe tromboza vene cave inferior i portalne vene sa razvijenom kolateralnom mrežom preko vena prednjeg trbušnog zida -caput meduse . Kontrolni lab nalazi Se i CRP sada uredni . Pacijent primio tri doze Infliximaba uz kortikosteroide koje uzima redovno , subjektivno dosta bolje ali oštećenje vida gotovo sto procentno .
Rezultati : SLUČAJ II.Muškarac u dobi od 31 godinu. Aftozne promjene na ustima te genitalne afte unazad dvije godine. Problemi sa vidom unazad par mjeseci te pod kontrolom oftalmologa.Odmah po javljanju problema sa vidom ljekar opšte prakse posumnja na Mb Behcet te šalje reumatologu nakon čega se vrlo brzo postavlja dijagnoza s obizrom da pacijent ima HLA B51 pozitivan te ima genitalne i oralne afte uz uveitis .Odmah se uključuju u terapiju kortikosteroidi prva dva mjeseca, potom Imuran 3x 50 mg. Stanje se vrlo brzo stabilizira, znatno rijeđe se javljaju afte a uveitis je u sanaciji te se vid popravlja
Zaključak:Neprepoznata bolest u početnoj visoko aktivnoj fazi bolesti je dovela u slučaju I do slijepila i potpunog invaliditeta .Nedovoljno prepoznata bolest te je neophodn multidiscilpinarni pristup. Terapiju uključiti što ranije po mogučnosti i ex juvantibus. Na uključenu terapiju kortikosteroida često dolazi do kliničkog poboljšanja a promjene na očima mogu se povratiti ako se na vrijeme prepozna bolest i uključi adekvatna terapija. Savremena terapija je biološka terapija- inhibitor TNF-a

P 25.

ZNAČAJ PRIMENE FIZIKALNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM

V. Grbović[1], A. Jurišić-Škevin[1], A. Tomić-Lučić[2]
[1]Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KC Kragujevac
[2]Interna klinika, KC Kragujevac

Uvod: Ankilozirajući spondilitis je hronično zapaljensko sistemsko oboljenje. Najčešće se javlja kod mladih radno sposobnih osoba, češći je kod muškaraca. Počinje bolom u sakroilijačnim zglobovima, a zatim se širi na kičmeni stub i vremenom dovodi do funkcionalne onesposobljenosti.
Cilj rada: Utvditi značaj primenjene fizikalne terapije u lečenju pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom.
Metodologija: Istraživanje je obuhvatilo 30 pacijenata obolelih od ankilozirajućeg spondilitisa koji su tokom 2008. do 2010. godine lečeni hospitalno ili ambulatno u Centru za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkog centra Kragujevac. Svi ispitanici su imali fizikalnu terapiju u trajanju 15 terapijskih dana i to: kineziterapiju, elektroterapiju i terapijski ultrazvuk. Medikamentozna terapija nije menjana tokom istraživanja. U cilju procene značaja primenjene fizikalne terapije rađeni su testovi na početku lečenja i nakon 3 nedelje primenjenih fizikalnih procedura: merenje pokretljivosti kičmenog stuba (Otto test i Schober test), respiratorni indeks i vizuelno-analogna skala bola (VAS skala).
Rezultati: Ispitanike je činilo 94% muškaraca I 6% žena. Dominirali su ispitanici životne dobi od 40-50 godina (44%), zatim stariji od 50 godina (25%) i starosti od 30-40 godina (25%) i samo 6% ispitanika starosti između 20-30 godina.Testovi pokreljivosti kičmenog stuba Otto i Schober bili skraćeni kod 94% ispitanika. Respiratorni indeks je bio smanjen kod 75% ispitanika. Nakon 3 nedelje fizikalne terapije došlo je do statistički značajne redukcije bolova merenih VAS skalom (na početku 7.67±1.06,na kraju 3.03±1.73, $p<0.05$) i statistički značajnog povećanja vrednostri Schober testa ($p<0.05$). Respiratorni indeks i Otto test su takođe povećani, ali to povećanje nije bilo statristički značajno ($p>0.05$).
Zaključak: Dobijeni rezultati ukazuju da primena fizikalne terapije značajno redukuje bol i poboljšava funkcionalnost pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom.

P 26.

INTRAARTIKULARNI OSTEOID OSTEOM-prikaz slučaja

Milan Šljivić, Dragan Menković, Mirjana Karadžić, Jovana Cvetković
Institut „Niška Banja“

Uvod: Osteoid osteom (OsO) je benigni osteoblastni tumor koji ne daje metastaze,veličine 1.5 do 2 cm u proseku,ali može biti uzrok značajnih funkcionalnih poremećaja.Najčešće se viđa u dugim kostima (femur,tibia),veoma retko intra-artikularno,čineći oko 5% svih tumora kostiju.Češći u osoba muškog pola i bez rasne predilekcije,etiološki se pominje genetska predispozicija,uticaj traume,kao i hronične inflamacije.Viđa se u mladjih osoba, od 4 do 30 godine života.Glavni klinički simptom je bol,uporan,dubok,sa relapsima tokom noći i reagovanjem na Aspirin.OsO se sastoji iz koncentričnih delova-u centru je ***nidus***,koji sadrži osteoklaste,osteoid i dilatirane krvne sudove sa često uočljivim regionom mineralizacije;oko nidusa se formira fibrovaskularni prsten,a perifernije i zona okolne reaktivne skleroze.Nidus oslobadja prostaglandine (Pg) putem COX 1 i COX 2,što dovodi do pojave bolova!Redje se javlja otok,kao i lokalno crvenilo.Dijagnoza se može postaviti anamnezom, fizikalnim pregledom,a laboratorija nije specifična i ne koristi;RTG je uglavnom normalan,ali snimanje u više pravaca može otkriti postojanje tumora.MRI često rešava dilemu ali je katkad je neophodno kod sumnje na unutrazglobnu lokalizaciju napraviti MSCT.Definitivna dijagnoza je histološka,i kasni od 1-3 god. u proseku.Terapija je simptomatska (NSAID) i hirurška (uklanjanje Tu kiratažom, redje osteotomijom i CT vođenom RF ablacijom),mada je u dece opisana i spontana regresija tumora.
Prikaz pacijenta-S.G iz Prokuplja,rođena 1977 god.javila se lekaru u proleće 2013 nakon povrede levog lakta.Tegobe su trajale danima,praćene trnjenjem leve ruke;Lab.2013- SE 12,Hol.6,1,ostalo u granicama,RTG C kičme i lakatnog zgloba b.o.;Aprila 2013 učinjen EMNG koji je ocenjen kao normalan.Lečena analgeticima,kortikoidima i fizikalnom th bez većeg efekta.Tokom leta radila sezonske poslove uz NSAID,da bi se februara 2014 zbog otoka levog lakta javila reumatologu u VB Niš;Uradjena lab. u granicama,a biopsija sinovije marta 2014 ukazala na „hroničnu nespecifičnu inflamaciju u delovima poprečno prugastog i rastresitog vezivnog tkiva“.Nastavljena fizikalna th u mestu stanovanja bez uspeha.Aprila 2014 radi MRI levog lakta koji je ocenjen kao normalan a juna 2014 javlje se reumatologu u N.banji kada je uočen monoartritis levog lakta sa izraženom palpatornom bolnom osetljivošću kao i klinički tendovaginitis m.tricepsa brachii.Tad učinjena lab:SE 12, CRP 1.2,urati 278,hol.5.1.Tokom leta radila uz bolove,a ujesen 2014 poslata u VMA,gde je 22.10.2014 godine ponovljena EMNG i nadjena „kompresivna neuropatija n.ulnarisa levo“. Usled toga je 07.11.2014 učinjena hirurška intervencija-neuroliza i anteropozicija levog n.ulnarisa. Postoperativni tok uredan ali tegobe perzistiraju.Decembra 2014 prvi put navodi „noćne bolove“ koji popuštaju na Ibuprofen.
Uradjen MSCT levog lakta 29.12.2014 god.koji je pokazao „u nivou fossae coronoideae subkortikalno postojanje okrugle,sklerotične promene,veličine 4.5 mm,denziteta kosti,sa okolnom prstenastom hipodenznom zonom,uz diskretnu periostalnu reakciju“.Postavljena sumnja na intra-artikularni oblik osteoid osteoma, a MRI januara 2015 potvrdio dijagnozu.
Diskusija:Više od 2 godine dijagnoza nije postavljena,a dalja th može biti samo hirurška (Banjica). Obzirom na lokalizaciju promene kiretaža nije moguća,klasična osteotomija nije funkcionalno rešenje a CT vodjena RF ablacija predstavlja verovatno metodu izbora.
Zaključak: Ovakvi retki oblici intraaritikularnog OsO zaslužuju pažnju,jer su češći nego što se misli!

P 27.

LATERALNI IMPINDŽMENT POSTERIORNOG DELA STOPALA SA TENDINOPATIJOM TETIVE M. TIBIALIS POSTERIOR - prikaz bolesnika

Radovan Milenković, Srđan Šerić, Dragana Petrović
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Bol u lateralnoj subtalarnoj regiji se često klinički pripisuje degenerativnim promenama u subtalarnom zglobu ili sindromu tarzalnog sinusa. Međutim, CT i MR dijagnostika kod pacijenata sa takvim simptomima u velikom broju slučajeva pokazuje znake ekstraartikularnog koštanog impindžmenta koji uključuje talus, kalkaneus i fibulu.
Prikaz bolesnika: Pacijentkinja uzrasta 54 godine se javila se u našu ustanovu zbog dugotrajnih bolova u desnom skočnom zglobu za koji je primetila da otiče i da je deformisan. Objektivni nalaz ukazao je na na elastični, topao otok u predelu desnog skočnog zgloba, spušten svod tabana i bolnu

osetljivost čitave MT regije i TC zgloba.
Na radiografiji stopala i skočnih zglobova se uočava samo otok mekih tkiva regije desnog skočnog zgloba, pa je pacijentkinja upućena na MR pregled koji je načinjen na našem Esaote C-Scan dedicated MR aparatu jačine 0,2T.
MR pregled je ukazao na edem koštane srži u inferiornom aspektu lateralnog procesusa talusa i odgovarajućem delu kalkaneusa kao i na ciste na kalkaneusu, u istoj zoni. Povećan je i ugao između duge osovine tibije i medijalnog korteksa kalkaneusa koji je iznosio oko 38 stepeni (normalna vrednost od 0-6˚), što sve ukazuje na lateralni impindžment zadnjeg dela stopala sa talo-kalkanealnim impindžmentom.
Zaključak: Pri razmatranju artralgija skočnog zgloba treba u obzir uzimati i mogućnost pojave lateralnog impindžmenta posteriornog dela stopala, a pregled magnetnom rezonancom će lako i brzo potvrditi ili isključiti ovakav nalaz.

P 28.

ANKSIOZNOST I DEPRESIJA U ŽENA SA SINDROMOM FIBROMIJALGIJE: UTJECAJ NA BOL, UMOR I PERCEPCIJU KVALITETA ŽIVOTA

Skakić O.[1], Skakić A.[2], Skakić V.[3]
[1]Institut za liječenje i rehabilitaciju, Niška Banja, Srbija
[2]Klinika za mentalno zdravlje, KC Niš, Srbija
[3]Klinika za urologiju, KC Niš, Srbija

Uvod: Sindrom fibromialgije (FMS) odlikuje hronična raširena bol i umor, ali i depresija i anksioznost kao udruženi simptomi. Većina pacijenata ima hroničan karakter tegoba koje negativno utiču na kvalitet života. To je češće kod žena nego kod muškaraca.Pacijenti sa FMS često navode postojanje prethodnih stresnih ili traumatičnih događaja.
Cilj ovog istraživanja bio je da utvrdi učestalost simptoma anksioznosti i depresije kod žena sa FMS i istraži njihov utjecaj na bol, umor i percepciju kvaliteta života.
Metode: U studiju je uključeno 60 ambulantno tretiranih žena, kod kojih je dijagnostifikovan FMS u Institutu za liječenje i rehabilitaciju "Niška Banja", prema kriterijima Američkog koledža za reumatologiju. Prilagođena verzija upitnika (HAQ) je korišćena za procenu funkcionalnog kapaciteta. Sve pacijentkinje su ispitivane skalama: Beck Depression Inventory II (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), vizualna analogna skala za kvantifikaciju bola (VAS), umor i kvalitet života pacijenata, i skaliranje životnih događaja -Scaling of Life Events-Paykel.
Rezultati: Anksioznosti i depresije bili su česti simptomi kod bolesnice sa FMS. Samo 5% bolesnica je imalo minimalan nivo anksioznosti, nasuprot 20% bez simptoma depresije. Anksioznost se javljala kao sekundarni simptom depresije, javljajući se u težoj formi u odnosu na depresiju, (47,7% prisustvo teške anksioznosti u odnosu na 18,5% sa teškom depresijom). Međutim, kako umerena tako i teška anksioznost i depresija su povezane sa višim stepenom bola i percepcijom umora ($r = 0,88$ $p < 0,001$), kao i lošijim kvalitetom života i više teških životnih situacija ($r = 0,40$ $p < 0,05$). Veći skorovi VAS (bol, umor i kvaliteta života) bili povezani sa hroničnošću (trajanje od FMS preko 12 godina).
Zaključak: Anksioznost i depresija mogu pogoršati FMS. Stres takođe može pogoršati FMS. Psihijatrijski komorbiditet snižava prag bola, doprinosi zamoru koji onemogućava funkcionisanje pacijenta i smanjuje kvalitetu života.

KLINIČKA RADIONICA 1.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za reumatologiju Beograd

PUT DO DIJAGNOZE SJÖGRENOVOG SINDROMA I ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE PLJUVAČNIH ŽLEZDA KAO POMOĆNOG DIJAGNOSTIČKOG SREDSTVA

VERA MILIĆ, MAJA ZLATANOVIĆ, NEMANJA DAMJANOV

Novi kriterijumi i stare dileme na putu do dijagnoze Sjögrenovog sindroma

Maja Zlatanović, Vera Milić

Dijagnoza Sj**ö**grenovog sindroma (SS) obuhvata ispitivanja u pravcu ovog sistemskog autoimunskog oboljenja koje se najčešće manifestuje simptomima suvoće oka i usta, usled zahvatanja suznih i pljuvačnih žlezda. Kod 1/3 bolesnika su prisutne i sistemske manifestacje bolesti. Put do dijagnoze SS integriše multidisciplinarno ispitivanje od strane oftalmologa, reumatologa, stomatologa, otorinolaringologa i patologa u cilju potvrde nedostatka suznog filma, smanjene produkcije pljuvačke, inflamatornog oštećenja tkiva pljuvačnih žlezda i postojećeg autoimunskog procesa u osnovi. Istovremeno detaljnim ispitivanjem je neophodno isključiti i druge potencijalne uzroke suvoće oka i usne duplje.

Kao i za druge sistemske bolesti ne postoji jedinstveni test koji bi predstavljao zlatni standard za dijagnozu. U kliničkom radu, lekari se oslanjaju na setove klasifikacionih kriterijuma koji predstavljaju kombinaciju subjektivnih simptoma i objektivnih parametara bolesti. U cilju pronalaženja najbolje kombinacije simptoma i znakova 11 setova klasifikacionih kriterijuma je objavljeno do 2002. godine kada su publikovani najviše korišćeni kriterijumi Američko - Evropske Konsenzus grupe (AECG) (1). Ovaj set obuhvata 6 kriterijuma: 2 subjektivna (očni i oralni simptomi) i 4 objektivna (oftalmološki testovi: Rose Bengal i Širmer test, patohistologija malih pljuvačnih žlezda, funkcionalni testovi zahvaćenosti pljuvačnih žlezda i autoantitela). Za dijagnozu SS su neophodna 4 od 6 kriterijuma, pri čemu je obavezan pozitivan serološki i/ili patohistološki kriterijum. Međutim, 2012. godine Američki Koledž za reumatologiju (ACR) je predložio nove klasifikacione kriterijume zasnovane na mišljenju eksperata okupljenih oko Internacionalne Kolaborativne Alijanse za Sj**ö**grenov sindrom (SICCA group) (2). Ovakav korak je napravljen zbog sve veće potrebe za uvođenjem bioloških lekova u lečenju Sj**ö**grenovog sindroma i pridruženih autoimunskih oboljenja, s obzirom da je SS na drugom mestu po prevalenciji među sistemskim bolestima vezivnog tkiva i da se u 15-30% obolelih preklapa sa drugim autoimunskim bolestima.

Novopredložena ACR klasifikacija obuhvata sledeće kriterijume: 1) pozitivna anti-Ro/SSA i/ili anti-La/SSB antitela ili pozitivan reumatoidni faktor (RF) i antinukleusna antitela (ANA) u titru $\geq$ 1:320; 2) suvi keratokonjuktivitis na osnovu dvostrukog bojenja oka sa skorom (OSS) $\geq$ 3; 3) nalaz fokalnog sijaloadenitisa sa fokus skorom $\geq$ 1 (broj fokusa sa najmanje 50 limfocita na 4 mm^2 žlezdanog tkiva). Za klasifikaciju primarnog SS je neophodno da budu pozitivna 2 od 3 kriterijuma zasnovanih na objektivnim metodama. Oftalmološko testiranje na suvo oko se ispituje OSS testom (ocular staining scor) koji podrazumeva dvostruko bojenje i čije se ukupne vrednosti kreću od 0-12, za bojenje kornee fluoresceinom od 0-6 i od 0-3 za bojenje konjuktive lisamin zelenim (3). Ovo ispitivanje podrazumeva prethodni prekid lokalne terapije za glaukom, kao i odsustvo hiruške intervencije na rožnjači i estetskih operacija na kapcima u poslednjih 5 godina.

Isključujući kriterijumi za SS: hepatitis C, HIV, sarkoidoza, amiloidoza, tuberkuloza, bolest

kalema protiv domaćina, prethodna radijaciona terapija glave i vrata, IgG4-srodna oboljenja koja su novi klinički entitet koji se karakteriše povišenim nivoom IgG4 u serumu i značajnom IgG4+ plazmocitnom infiltracijom u različitim organima, naročito pankreasu, suznim, submandibularnim i parotidnim žlezdama (4).

Set ACR kriterijuma je dobijen na osnovu parametara iz velikih registracionih baza (SICCA kohorta) gde su korišćene standardizovane dijagnostičke procedure i zasnovan je samo na objektivnim merenjima. Ono što ih suštinski razlikuje od dosadašnjih AECG kriterijuma je da ne uključuju subjektivne simptome očne i oralne suvoće, niti funkcionalne testove za pljuvačne žlezde, koriste nove testove bojenja oka u ispitivanju (OSS) i smatraju udruženost pozitivnog RF i ANA u titru ≥1:320 ekvivalentnim prisustvu anti-Ro/anti-La antitela. Očekuje se da novi kriterijumi bolje klasifikuju bolesnike sa Sjogrenovim sindromom i formiraju homogeniju populaciju obolelih u budućim etiološkim, genetskim i terapijskim istraživanjima.

Poređenjem „starih" AECG i „novih" ACR kriterijuma pokazana je visoka komparabilnost i saglasnost sa Kappa koeficijentom od 0.88, dok su senzitivnost i specifičnost iznosile 92.1% i 95.5%. (2,5).

Sanchez-Guerrero i sar. su na 350 bolesnika sa SBVT ispitivali uporedo dva seta kriterijuma. Kod 44% obolelih je postavljena dijagnoza SS (6). Pokazano je da je mogućnost oba seta za klasifikovanjem bolesnika skoro identična, sa senzitivnošću 61.6/62.3% i specifičnošću 94.3/91.3%. Ipak, prema ovom istraživanju AECG kriterijumi su bili izvodljiviji i jednostavniji u odnosu na ACR set. Još jedno multicentrično istraživanje od strane američkih autora je sprovedeno sa ciljem da uporedi dva seta kriterijuma (7). Od 303 bolesnika ukupno 244 (81%) je ispunilo kriterijume za Sjogrenov sindrom prema obe klasifikacije. Pokazano je da se ispitivani kriterijumi statistički značajno ne razlikuju i da je stepen slaganje 0.81 na osnovu Kappa statistike. Senzitivnost ACR kriterijuma je iznosila 87.5%, a specifičnost 93.4%, dok je pozitivna/negativna prediktivna vrednost bila 91/90.7% koristeći AECG kao zlatni standard. Ispitivanje nije pokazalo superiornost jednog od setova. U kritičkom osvrtu Vitali i sar. (8) naglašavaju da bi simultana zastupljenost obe klasifikacije moglo da izazove izvestan stepen konfuzije jer bi različiti metodološki odabiri bolesnika sa SS doveli do potencijalne nekomparabilnosti populacija, naročito tokom terapijskih ispitivanja i intervencija u svetlu novih bioloških agenasa. Takođe, još uvek ostaje izvestan broj bolesnika sa subkliničkim oblikom bolesti ili ranom fazom bolesti koji ne ispunjava postojeće kriterijume, čime se odlaže pravovremeno lečenje.

Dok čekamo rezultate novih modaliteta lečenja, u svakodnevnoj kliničkoj praksi pri postavljanju dijagnoze SS se i dalje susrećemo sa složenim višestepenim procesom kojeg su unapredile nove metode vizuelizacije kao što su ultrasonografija i magnetna rezonancija. Ultrasonografija se u odnosu na MR ističe po svojoj dostupnosti i reproducibilnosti, a pokazuje komparabilnost u odnosu na dosadašnnje konvencionalne, kao i one tehnološki savremenije metode ispitivanja oštećenja pljuvačnih žlezda u Sjogrenovom sindromu (9,10).

LITERATURA

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren syndrome: a revized version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61: 554-558.
2. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's syndrome: a Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. Arthritis Care Res 2012; 64(4): 475-487.
3. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. Am J Ophtalmol 2009: 149:405-15.
4. Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1310-5.
5. Theander E, Olsson P, Mandl T. Classification criteria for Sjögren's syndrome: comparison of the performance of the 2002 American-European consensus group criteria (AECG) and the 2012 ACR criteria. Program and abstracts of the ACR/ARHP 2012 Annual Meeting; November 10-14, 2012; Washington,
6. Hernandez-Molina G, Avila-Casado C, Sanchez-Guerrero J, et al. Utility of the American–European Consensus Group and American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's syndrome in patients with systemic autoimmune diseases in the clinical setting. Rheumatology 2015; 54: 441-48.
7. Rasmussen A, Ice AJ, Li H, at al. Comparasion of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterized sicca cohort. Ann Rheum Dis 2014; 73:31-38.
8. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. Ann Rheum Dis 2013; 72:476-78.
9. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, et al. Diagnostic value of salivary gland ultrasonografic scoring system in primary Sjogren's syndrome: A comparison with scintigraphy and biopsy. J Rheumatol 2009; 36:1495-1500.
10. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, et al. Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value od a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. Scand J Reumatol 2010; 39:160-66.

Ultrasonografija pljuvačnih žlezda kao pomoćna dijagnostička metoda i potencijalno novi klasifikacioni kriterijum za Sjögrenov sindrom

Vera Milić, Nemanja Damjanov

Ultrasonografska (US) dijagnostika zauzima značajnu poziciju u raznim oblastima medicine, a prvi rezultati US-skog ispitivanja pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom (SS) su objavljeni 80-tih godina prošlog veka. Već na osnovu prvih pionirskih radova iz ove oblasti se moglo zaključiti da ova jednostavna, neinvazivna po bolesnika i široko dostupna metoda vizuelizacije može imati i te kako značajnu ulogu na putu do konačne dijagnoze SS. To je i razumljivo ukoliko se uzme u obzir da su velike pljuvačne žlezde sasvim površno lokalizovane i lako dostupne vizuelizaciji. Pa ipak, sledeće dve decenije značaj ove metode u dijagnostici SS je bio potpuno marginalizovan da bi se poslednjih desetak godina ponovo našla u žiži interesovanja naučne javnosti. I dok su prva istraživanja u ovoj oblasti bila fokusirana na US specifičnosti pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa SS, kasnija istraživanja se bave ispitivanjem dijagnostičke tačnosti US pljuvačnih žlezda u odnosu na Američko-Evropske Konsenzus Grupe (AECG) metode ispitivanja pljuvačnih žlezda (scintigrafija, sijalografija i biopsija malih pljuvačnih žlezda donje usne). Najnovija istraživanja se bave dijagnostičkom tačnošću AECG kriterijuma iz 2002. godine (1) i najnovijih kriterijuma Američkog Koledža za Reumatologiju (ACR) iz 2012. godine (2) sa inkorporiranom US pljuvačnih žlezda kao dodatnom metodom za evaluaciju pljuvačnih žlezda kod osoba sa sumnjom na SS. Na osnovu do sada objavljenih rezultata istraživanja i sopstvenog desetogodišnjeg iskustva u ovoj oblasti možemo zaključiti da *postoje US promene strukture pljuvačnih žlezda specifične za Sjögrenov sndrom i da*

US pljuvačnih žlezda ima dokazanu dijagnostičku vrednost za Sjogrenov sindrom, komparabilnu sa scintigrafijom i sijalografijom velikih pljuvačnih žlezda. Specifičnost (Sp) US pljuvačnih žlezda za dijagnozu SS se kreće u rasponu od 73% do 98%, dok je senzitivnost (Sn) niža, od 45% do 91% (3). U širem kontekstu od dijagnostičkog značaja, ova neinvazivna metoda može biti korisna u praćenju bolesnika sa SS i detekciji žlezdanih limfoma kao i u proceni efekta primenjene terapije (4). U perspektivi, US će verovatno biti od značaja u kontroli iglenih biopsija lezija pljuvačnih žlezda (5).

Ovo je jednostavna metoda koja zahteva minimalan prostor, dobar US aparat sa linearnom sondom rezolucije od 4-15 MHz i iskusnog ultrasonografera. Ispitivanje se radi u ležećem ili sedećem položaju ispitanika sa vratom u blagoj ekstenziji okrenutim u suprotnu stranu od strane ispitivanja. Rade se klasični longitudinalni skenovi obe parotidne i submandibularne žlezde i transverzalni skenovi parotidnih žlezda. Pri pregledu B- modom dobijamo informacije o sledećim US karakteristikama: *veličina* i *ehogenost žlezda, homogenost parenhima i izgled posteriorne žlezdane ivice*. Parotidne žlezde su najveće pljuvačne žlezde, prosečno 5.8 cm kraniokaudalno i 3.4 cm ventrodorzalno. Prosečna težina žlezda je 14.28 g. Veličina žlezda nije značajan US parametar, posebno u hroničnom stadijumu bolesti kada su žlezde obično slabo konturisane prema okolnom tkivu. Značaj je relativno veći u akutnom stadijumu bolesti, kada su žlezde voluminoznije u celini. U normalnim okolnostima, parenhim pljuvačnih žlezda je izoehogen sa štitastom žlezdom i homogen (ili blago nehomogen), bez prisutnih fokalnih lezija, dok su konture žlezda glatke i tanke U slučaju oboljenja štitaste žlezde ehogenost parenhima se poredi sa okolnim mišićnim strukturama u odnosu na koje je hiperehogeniji. Često prisutni limfni nodusi sa hiloznim centrom su uzgredan beznačajan nalaz. U patološkim okolnostima, US promene pljuvačnih žlezda su obično simetrične i zahvataju najpre submandibularne potom i parotidne žlezde. U akutnom stadijumu bolesti, žlezde su često uvećane i hipoehogene, umereno do izraženo heterogene sa prisutnim pojedinačnim ili multiplim hipo/anehogenim fokalnim poljima, koja u uznapredovaloj formi bolesti liče na ciste i mogu zauzimati čitav volumen žlezde (saćasta struktura). Ovakav US nalaz je skoro patognomoničan za dijagnozu SS i bez biopsije kao zlatnog standarda za dijagnozu. U hroničnoj fazi bolesti, pljuvačne žlezde su često nehomogene sa hiperehogenim, fibroznim trakama različite debljine i retko prisutnim kalcifikatima, loše konturisane prema okolnom tkivu (6). Već u prvim publikacijama iz ove oblasti je postojala tendencija za stepenovanjem morfoloških promena pljuvačnih žlezda radi semikvantitativne procene težine bolesti. Objavljeno je više zbirnih US skorova, od kojih je najviše upotrebljivan US skor 0-16 preporučen od strane Salafija i sar. (7), dobijen stepenovanjem parenhimske nehomogenosti od 0-4 svake velike pljuvačne žlezde ponaosob. Ovaj US skor ima dobru Sp 83.5% i nižu Sn 75.3%.

Najnoviji US skor parenhimske nehomogenosti (0-3) preporučen od strane Theander E. i sar. (8) ima visoku dijagnostičku Sp od 98% za SS i prognostičku vrednost jer koreliše sa aktivnošću bolesti, sistemskim manifestacijama i prediktorima razvoja limfoma. Upravo zbog postojanja različitih US skorova stvara se izvestan stepen konfuznosti među reumatolozima i čini se konačno da je nastalo vreme za standardizaciju i validaciju US kao nove dijagnostičke metode kroz OMERACT filter. Tek nakon toga US pljuvačnih žlezda se definitivno može smatrati pouzdanom dijagnostičkom metodom za SS i uključiti u buduće klasifikacione kriterijume (9). Tim pre što US ima dokazano komparabilnu dijagnostičku tačnost sa standardno prihvaćenim metodama ispitivanja pljuvačnih žlezda. Rezultati nedavno objavljene meta-analize (10) ukazuju na skoro identičnu dijagnostičku tačnost sijalografije i ultrasonografije parotidnih žlezda kod sumnje na dijagnozu SS (AUC sijalografije 0.824 vs. AUC US 0.864). To je od značaja jer se ova pouzdana metoda sa visokom dijagnostičkom Sp 90% više i ne primenjuje zbog invazivnosti i mogućih komplikacija. S druge strane, scintigrafija sa iv datim radiofarmakom (čime se bolesnik izlaže izvesnom stepenu zračenja) daje informacije o fukcionalnoj sposobnosti velikih pljuvačnih žlezda i ima visoku dijagnostičku Sn 73-80% i prilično nisku Sp (11-13). Naše ispitivanje na 190 ispitanika sprovedeno na Institutu za reumatologiju u Beogradu je pokazalo da US pljuvačnih žlezda može zameniti scintigrafiju u AECG kriterijumima za SS (AUC US 0.99 vs. AUC scintigrafije 0.98), zbog čega US pljuvačnih žlezda sve više zamenjuje scintigrafiju u našoj kliničkoj praksi (14). Najnovija istraživanja u ovoj oblasti su uključila US pljuvačnih žlezda kao dijagnostičku metodu u AECG i ACR kriterijume. Istraživanje Cornec i sar. (15) je pokazalo da US pljuvačnih žlezda kao dodatni kriterijum u AECG klasifikacionim kriterijumima iz 2012. god. povećava njihovu Sn sa 64.4% na 84.4% sa neznatnim smanjenjem Sp sa 91.1% na 89.3%. U analizi Takagi i sar. (16) primena US kriterijuma kao alternative jednom od tri ACR kriterijuma pokazala je Sn 89-91%, Sp 87-96% i 89-92% dijagnostičku tačnost, što je tačnost koparabilna sa originalnim ACR kriterijumima.

Treba spomenuti i skoro jedini nedostak US dijagnostike koja se odnosi na subjektivnost ispitivača u interpretaciji nalaza. U Institutu za reumatologiju je sprovedeno 2013. god. internacionalno pilot istraživanje stepena slaganja 5 ultrasonografera (3 španska, 2 srpska reumatologa) za svaku parotidnu i submandibularnu žlezdu ponaosob (ukupno 640 žlezda) kod 28 bolesnika sa SS i 8 zdravih osoba. Dobijeni rezultati su u domenu dobrog stepena slaganja, κ koeficijent je iznosio 0.76.

Na osnovu iznetog možemo zaključiti, da US pljuvačnih žlezda predstavlja korisno dijagnostičko sredstvo za SS koje se preporučuje kao metoda koja zamenjuje invazivnu dijagnostiku u ispitivanju oralne komponente bolesti. Standardizacija i validacija US pljuvačnih žlezda je neophodna radi potencijalnog uključenja u klasifikacione kriterijume za SS.

LITERATURA

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sj**ö**gren ‘s syndrome: a revized version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61: 554-558.
2. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sj**ö**gren’s syndrome: a Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. Arthritis Care Res 2012; 64(4): 475-487.
3. Jousse-Jolin S, Milic V, Jonsson MV, et al. Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sj**ö**gren’ s syndrome? A systematic review. Rheumatology (Oxford) (in press).
4. Jousse-Jolin S, Devauchell-Pensec V, Cornec D et al. Ultrasonographic assessment of salivary gland response to Rituximab in primary Sj**ö**gren ‘s syndrome. Arthritis Rheumatol 2015;67(6):1623-8.
5. Wit BL, Schmidt RL. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope 2014;124:695-700.
6. Carotti M, Ciapetti A, Jousse-Joulin S, Salaffi F. Ultrasonography of the salivary glands; the role of grey-scale and colour/power Doppler. Clinical and Experimental Rheumatology 2014;32 (Suppl.80):S61-70.
7. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sj**ö**gren ‘ s syndrome:a comparison with contrast sialography and scintigraphy. Rheumatoogy (Oxford) 2008;47:1244-9.
8. Theander E, Mandl T. Primary Sj**ö**gren’ s syndrome: the diagnostic prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system. Arthritis Care Res 2014; 66: 1102-7.
9. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sj**ö**gren ‘s syndrome. Toward new diagnostic criteria? Arthritis Rheumatism 2013 (65): 216-225.
10. Song GG, Lee YH. Diagnostic accuracies of sialography and salivary ultrasonography in Sj**ö**gren’s syndrome patients: a meta-analysis. Clinical and Experimental Rheumatology 2014;32:516-522.

11. Markusse HM, Pillay M,Breeveld FC. The diagnostic value of salivary glands scintigraphy indices in xerostomic populations. Clin Nucl Med 1999;24:167-72.
12. Nishiyama S, Miawaki S, Yoshinaga Y. A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. J Rheumatol 2006;33:2470-74.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Perez-DE, et al. Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with Sj**ö**gren ' s syndrome. J reumatol 2010; 37 (3): 585-90.
14. Milic V, Petrovic R, Boricic I et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2012;51:1081-5.
15. Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T et al. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2010 American College of Rheumatology classification criteria for Sj**ö**gren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2014;53:1604-1607.
16. Takagi Y, Sumi M, Nakamura H et al. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2014; 53(11):1977-83.

KLINIČKA RADIONICA 2.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu
Klinika za reumatologiju
Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja

KLINIČKI ZNAČAJ HIPERTROFIJSKE OSTEOARTROPATIJE

JOVAN NEDOVIĆ
BOJANA STAMENKOVIĆ, SONJA STOJANOVIĆ, VALENTINA ŽIVKOVIĆ

UVOD

Hipertrofijska osteoartropatija (HOA) je sindrom koji obuhvata pojavu batičastih prstiju šaka i stopala, periostitis dugih kostiju i artritis. Pojavu batičastih prstiju prvi je opisao Hipokrat 400 godina pre nove ere, a krajem XIX veka su Bamberger i Pierr-Marie opisali udruženu pojavu batičastih prstiju sa promenama na kostima i zglobovima kao sindrom hipertrofiijske osteoartropatije (1). Bolest je klasifikovana kao primarna (nasledna ili idiopatska) i sekundarna.

PRIMARNA HIPERTROFIJSKA OSTEOARTROPATIJA
- Touraine-Solente-Gole sindrom

Primarnu hipertrofijsku osteoartropatiju (PHOA - primarna pahidermoperiostoza ili Touraine-Solente-Gole sindrom) je najpre opisao Friedrich 1868. god., a zatim i Touraine sa saradnicima 1935. god. To je redak nasledni poremećaj a karakterišu ga batičasti prsti, pahidermija (zadebljanje kože lica i/ili glave) i periostosis (subperiostno stvaranje nove kosti). Primarna HOA predstavlja 3-5% svih slučajeva HOA. Smatra se da prevalencija iznosi oko 0,16%.

Batičasti (maljičasti) prsti predstavljaju podizanje nokta kao "staklo na satu" i proširenje distalne falange što je posledica edema subungvalnih kapilara, odnosno povećane depozicije kolagena, intersticijske inflamacije sa edemom i proliferacije kapilara (2). Subperiostno stvaranje nove kosti postoji na distalnim dijafizama dugih kostiju, sa progresijom i na proksimalne delove tokom vremena. Iregularna periostna proliferacija zahvata pretežno distalni kraj dugih kostiju, uključujući i epifize u 80-97% bolesnika. Obično su zahvaćene metakarpalne kosti, metatarzalne, tibija, fibula, radijus, ulna, femur, humerus i klavikula. Subperiostne promene su često praćene sinovitisom mada je sinovijalna tečnost je neinflammatornog tipa (3). Kožne promene su izraženije u primarnoj HOA i karakteriše ih debela koža ili pahidermija.

Etiologija HOA je nepoznata. Različiti mehanizmi su predloženi kao doprinoseći patofiziologiji HOA. Mogući etiološki faktori su paraneoplastični faktori rasta, prostaglandin E, drugi citokini, neurološki, hormonski, i imunološki mehanizmi, kao i vaskularni trombi od trombocita i antifosfolipidnih antitela. PHOA se smatra benignom bolešću i na sreću njena progresija prestaje krajem adolescencije. Od HOA pre svega boluju muškarci i odnos obolevanja muškog prema ženskom polu je 9:1. Prisutan je autozomno-dominantni tip nasleđivanja sa varijabilnom ekspresijom i inkompletnom penetracijom i sa familijarnom pojavom obolevanja u 25-38% slučajeva (4). PHOA obično počinje u toku ili nakon puberteta, neke promene mogu početi i rano u detinjstvu. Promene na koži i kostima postepeno postaju sve teže za 5-10 godina, a zatim mogu ostati nepromenjene tokom života.

Sedimentacija eritrocita može biti povišena kod osoba s pahidermoperiostozom i često povišena kod osoba sa sekundarnom HOA. Serumski nivo alkalne fosfataze može biti pokazatelj aktivnosti

bolesti, kao i markeri koštane izzgradnje i razgradnje, između ostalih i N-terminalni telopeptid. Osim toga, porast nivoa u serumu IL-6 i aktivatora receptora nuklearnog faktora (NF)-κB liganda su nedavno povezani sa povećanom resorpcijom kod nekih bolesnika (5).

SEKUNDARNA HIPERTROFIJSKA OSTEOARTROPATIJA
- Pierre Marrie Bamberger-ov sindrom

Najčešće se javlja kod malignih intratorakalnih neoplazmi (90%), ali i kod neoplazmi drugih lokalizacija. Takođe, javlja se i kod cijanogenih srčanih mana a ranije, u preantibiotskoj eri, kod hroničnih bronhopulmonalnih infekcija pri čemu je prognoza određena primarnom bolešću. U slučaju malignoma pluća HOA je deo paraneoplastičnog sindroma koji se javlja u oko 10% pacijenata. Ne zavisi od veličine primarne neoplazme a može se javiti i više godina pre kliničke manifestacije osnovne bolesti. Osnovni klinički značaj je u mogućnosti rane dgijagnoze maligne neoplastične bolesti u operabilnoj fazi kada se bolesniku može pomoći u najvećoj mogućoj meri. Pojava HOA u adultnom dobu uvek je indikacija za sprovođenje skrininga u pravcu maligniteta. Ostali maligniteti koji se navode u literaturi, udruženi sa HOA, obuhvataju nazofaringealni karcinom, mezoteliom, karcinom renalnih ćelija, ezofagealni kancer, tumore želuca, pankreasa, dojke, maligni melanom, karcinom timusa i Hodžkin limfom. Dokazano je da polovina bolesnika nakon tretmana karcinoma pluća popravi scintigrafski nalaz i izgubi simptomatologiju, koju je imala pre lečenja osnovne bolesti (6). Paraneoplastična hipertrofijska osteoartropatija je češća u osoba od 50-70g starosti.

Tačan patogenetski mehanizam nastanka ove udruženosti nije dovoljno razjašnjen, iako se zna da u slučajevima bolesti pluća, urodjenih bolesti srca, ciroze jetre, megakariociti zaobilaze plućnu cirkulaciju preko arteriovenskog šanta, izbegavajući fragmentaciju. Nefragmentisani megakariociti stimulišu proizvodnju faktora rasta iz trombocita (PDGF) i vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) od strane endotelnih ćelija, što rezultira angiogenezom i endotelnom hiperplazijom i vodi stvaranju maljičastih prstiju šaka i stopala.

Prognoza i lečenje HOA zavisi od osnovne bolesti i rezultati brojnih istraživanja su ukazali da lečenje primarnog tumora utiče na poboljšanje HOA. Lečenje je usmereno na: 1. lečenje primarnog uzroka (na pr. resekcija tumora, hiruško lečenje srčanih abnormalnosti, hemoterapija, radioterapija, lečenje infekcije) i 2. simptomatsko lečenje (bisfosfonati, NSAID, vagotomija, oktreotid) (6). Lečenje pneumonije, pulmonalnog pseudotumora i plućne TBC dovodi do rezolucije pridružene HOA, kao i lečenje inflamatorne intersticijske bolesti pluća glikokortikoidima. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) dovode do ublažavanja simptoma, inhibicijom sinteze prostaglandina, koji su potentni medijatori inflamacije, ublažavajući bol i delimično smirujući zapaljenje. COX2 inhibitori mogu dovesti do kliničkog poboljšanja kod osoba sa karcinomom pluća. Shodno predpostavljenoj patogenetskoj ulozi vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) u angiogenezi i endotelnoj hiperplaziji, samim tim i pojavi maljičastih prstiju, logična je postavka da inhibicijom ovog faktora možemo modifikovati pojavu ove kliničke manifestacije. Današnja istraživanja bazirana su na ispitivanju efikasnosti anti VEGF monoklonalnog antitela (Bevacinumab) u otklanjanju bola kod osoba sa karcinomom pluća i sekundarnom HOA (7). Novija istraživanja usmerena na analizu efikasnosti oktreotida, analoga somatostatina, ukazala su na njegov značaj u kontroli rasta i sekrecije pituitarnog adenoma, naročito u akromegaliji i neuroendokrinim tumorima. Prve pozitivne rezultate - kompletno uklanjanje bola kod bolesnika sa HOA i karcinomom skvamoznih ćelija, objavio je Johnson, 1997g. Ovaj preparat, primenjen u intratekalnoj infuziji, ima i neopioidni analgezični efekat, inhibitorni efekat na nociceptivne neurone (8). Bisfosfonati, naročito pamidronat i zolendronska kiselina, imaju dokazanu efikasnost u otklanjanju koštanog i zglobnog bola u HOA udruženoj sa malignitetom (9). Otklanjanje bola kod bolesnika sa HOA nakon terapije Infliximabom sugeriše značaj TNF alfa u patogenezi periostitisa i pridruženog artritisa (10).

Prikaz prvog bolesnika

Bolesnica V.N, 1954.god. iz Niša hospitalno lečena na Klinici za reumatologiju Instituta Niška Banja od 20.05. do 03.06.2014. godine zbog bola u sitnim zglobovima šaka i stopala, utrnulosti jagodica prstiju šaka i izmenjenih nokatnih ploča na šakama i stopalima. Bolesnica upućena reumatologu od strane pulmologa a zbog sumnje na postojanje sistemske bolesti vezivnog tkiva (SBVT). Simptomatologija u vidu opšte slabosti, malaksalosti, dispneje na mali napor, prisutna od 2008.godine. Decembra 2008. upućena na Kliniku za plućne bolesti i TBC u Knez Selu gde je dijagnoza difuzne fibroze pluća. Započeta terapija glukokortikoidima-tbl. Pronison 40 mg dnevno uz povoljan simptomatski efekat i postepenu redukciju doze Pronisona do aktuelne doze - 5mg /III dan. Maja 2014. godine urađena kontrolna rentgengrafija pluća na kojoj se registruje intersticijalna fibroza difuzno. Testovi plućne funkcije su pokazali značajno smanjenu plućnu funkciju – kapacitet difuzije 27%, koeficijent difuzije 48%. Zbog fibroze pluća, prisutnih poliartralgija, opšte simptomatologije i anamnestički prisutnog Raynuad fenomena upućena reumatologu pod sumnjom na postojanje SBVT. Bolesnica navodi da od 2004.godine ima utrnulost distalnih falangi prstiju šaka i promenjen izgled nokatnih ploča na šakama a od 2012. na stopalima. Od 2006.godine primećuje zadebljanje kože prtiju šaka i promenu boje (modra prebojenost) pri izlaganju hladnoći. Od značajnijih komorbiditeta navodi postijanje hipertenzije od 2008.godine. Negira postojanje štetnih navika. U objektivnom statusu, opštom inspekcijom se registruje istanjena koža čitavog tela. Auskultacijom pluća se registruje difuzno oslabljen disajni šum sa retkim niskotonskim vizingom i kasno inspirijumskim pukotima obostarno bazalno. Na srcu akcija ritmična, tonovi jasni, akcentovan II ton nad a. pulmonalis. Krvni pritisak i srčana frekvenca u referentnom opsegu. Pregledom lokomotronog sistema uočavaju se batičasti prsti na šakama i stopalima uz palpatornu osetljivost MCP 2 obostrano, PIP 2 do 4 obostrano, bez otoka. Jašući 2.prst levog stopala, hiperekstenzija DIP 3 desnog stopala. U urađenim laboratorijskim analizama beleži se ubrzana sedimentacija (70mm /h), negativan RF, anti CCP At, ukupna ANA, anti SCL 70 At i anticentromarna At takođe negativna. Kapilaroskopski nalaz normalan. Ultrazvučnim pregledom srca registruje se povišen pritisak u desnoj komori SPDK 48 mmHg, uz trikuspidnu regurgitaciju 2-3 +. Na rentgengrafiji šaka uočava se otok periartikularnog mekog tkiva u nivou distalnih falangi, mestimično zadebljao periost proksimalnih i distalnih falangi kao i cistične promene u distalnim okrajcima distalnih falangi. Na rentgengrafiji stopala osteoporoza prednjeg segmenta stopala. Zbog dugotrajne primene glikokortikoida urađena DXA denzitometrija na kojoj se registruje snižen BMD 0,785 g/cm2, t skor -2,4, na vratu butne kosti BMD 0,714 g/cm2 t skor -1,2; Savetovana upotreba bisfosfonata. Zaključeno da kod bolesnice postoji sekundarna HOA udružena sa postojećom plućnom bolešću (difuzna fibroza pluća), bez dovoljno elemenata za dijagnozu SBVT ili inflamatorne artropatije. Nastavljena terapija ordinirana od strane uz nedeljni Alendronat i antihipertenzivnu terapiju.

Prikaz drugog bolesnika

MM, 1961., radnik iz okoline Aleksinca, navodi od početka decembra 2014. bol i otok sitnih zglobova šaka i stopala, skočnih i kolenskih zglobova uz izrazito otežanu pokretljivost. Bolovi stalni, prisutni i u miru sa pojačanjem pri hodu i radu, popuštaju na primenu Brufena. Hospitalizovan u specijalnoj bolnici za plućne bolesti Ozren, prvi put 16.06.-20.06.2014. zbog uočene radiološke promene na plućima desno koja je otkrivena u sklopu obrade za lekarsku komisiju. Na CT-u urađenom 19.06.2014. viđena desno, u srednjem plućnom polju, dorzolateralno, mekotkivna formacija vezana za pleuru, nepravilnih ivica sa zvezdastim širenjem ka plućnom parenhimu. Zbog nepravilnost oblika nije bilo moguće dati tačne dimenzije promene ali najveći promer nije prelazio 25mm. Plućni parenhim obostrano pokazao znake izražene plućne hiperinflacije. Spirometrijski

nalaz bio uredan. Pacijent otpušten sa savetom za kontrolu za mesec dana. Sledeća hospitalizacija u bolnici za plućne bolesti Ozren realizovana od16.07-23.07.2014. Pacijent navodi da i tada nema tegobe od strane respiratornog trakta. Tada je urađena bronhoskopija pri čemu je bronhoskopski nalaz bio potpuno uredan a uzeta je aspirativna braš biopsija kroz DB 2. PH nalaz: fibrosis nodularis pulmonis. Ponovljena je spirometrija koja je verifikovala opstrukcijske smetnje ventilacije lakšeg stepena. Sledeća hospitalizacija u istoj ustanovi 29.01.-25.02.2015. Na PA radiografiji pluća viđeno desno, u projekciji prednjeg okrajka II rebra, nehomogeno trakasto zasenčenje nejasno ograničeno prema okolini, veličine 55x40mm. Spirometrijski nađene opstrukcijske smetnje ventilacije srednje teškog stepena. Ponovljena bronhoskopija uz ponovo nađen uredan endoskopski nalaz, uzeta braš biopsija kroz DB 2. PH nalaz nespecifičan. Eho abdomena prikazuje uredan nalaz. Tokom ove hospitalizacije javili su se otoci na potkolenicama, šakama i bol u svim zglobovima. Učinjenim ispitivanjima nije razjašnjena priroda promene u plućima. Pacijent upućen reumatologu. Početkom marta 2015. hospitalizovan u Klinici za reumatologiju Instituta Niška Banja. U ličnoj anamnezi bolesnik navodi otvoreni prelom leve potkolenice 19.12.2009. zbog koga je operisan u Aleksincu. Januara 2014- lečen od akutnog pankreatitisa. Pušač više od 30 godina unazad po 60 cigareta dnevno. Konzumira alkohol u većim količinama. Pri pregledu se nalazi lako batičasto zadebljanje distalnih okrajaka distalnih falangi prstiju šaka i stopala, difuzan otok stopala uz izražen artritis skočnih i kolenskih zglobova. Ultrasonografski verifikovan veliki izliv I proliferisala sinovija u oba skočna i kolenska zgloba. Na radiografijama šaka i stopala uočen izražen periostitis falangi a na radiografiji pluća u gornjem desnom plućnom polju verifikovana nehomogena, nejasno ograničena senka promera oko 10 cm. Uvidom u medicinsku dokumentaciju verifikuju se povišene vrednosti SE Er i alkaline fosfataze: 16.06.2014. SE 60, alk.f. 1077, 16.07.2014. SE 95, alk.f. 2232, 25.09.2014. SE 35, alk.f. 218, 08.01.2015. SE -, alk.f. 222, Pri aktuelnoj hospitalizaciji 03.03.2015. SE 140, alk. F. 543, Er 3.33, Hgb 80, Hct 0.24, Le 26.9, Ly 85.1%, Tr 670, prot. 55, alb 30.1. Ostali laboratorijski nalazi su bili u referentnim granicama. Zaključeno o postojanju maligne neoplazme pluća sa sekundarnom HOA te je bolesnik upućen referentnoj pulmološkoj ustanovi. Tokom boravka lečen COX2 inhibitorom I kortikoidima uztek laku reduciju znakova I simptoma artritisa.

Prikaz trećeg bolesnika

LJ. B. penzionisana administrativna radnica stara 62 godine. Bolesnica viđena u reumatološkoj ambulanti Instituta 02.06.2014. zbog pojave bolova i otoka skočnih i kolenskih zglobova prisutnih unazad tri meseca. Bolovi izrazitiji pri hodu i stajanju ali, prisutni i u miru. Tokom reumatološkog pregleda uočeno batičasto zadebljanje distalnih falangi prstiju šaka i stopala za koje bolesnica navodi da je prisutno unazad 10 godina i da joj osim lakog osećaja utrnulosti nije pričinjavalo bilo kakve druge smetnje. Pri pregledu verifikovana palpatorna osetljivost i lak otok oba skočna i kolenska zgloba. Bolesnica negira bilo kavu respiratornu simptomatologiju ali navodi tridesetogodišnje pušenje i porodičnu opterećenost malignim bolestima. Fizički nalaz na plućima uredan, bez znakova hepatomegalije i limfadenopatije. Ultrasonografski viđen umereno veliki sinovijalni izliv na kolenima uz laku sinovijalnu proliferaciju sa prisustvom manjih Baker-ovih cisti u obe zatkolene jame. U laboratorijskim nalazima od referentnih vrednosti odstupaju samo ubrzana SE Er – 70 mm. i povišen CRP 7,7 mg/L. Na grafijama šaka i stopala osim lakog otoka mekih tkiva u nivou distalnih falangi nema drugih promena. Na radiografiji pluća se paratrahealno desno verifikuje nejasno ograničena, nehomogena senka dijametra 65 mm. MSCT pluća u posteriornom segmentu gornjeg i u superiornom segmentu donjeg lobusa opisuje tumorsku formaciju spikularnih kontura sa afekcijom pleure kao i tumorsku promenu paramedijastinalno u anteriornom segmentu levog lobusa dijametra 15 mm uz uvećane medijastinalne limfne čvorove. Pacijentkinja upućena u referentnu pulmološku ustanovu.

ZAKLJUČAK

Pojava HOA u adultnom dobu indikacija je za sprovođenje skrininga u pravcu maligniteta. Kod prve bolesnice HOA se javlja nakon dugogodišnjeg postojanja idiopatske plućne fibroze bez maligniteta. Kod drugog bolesnika HOA se javlja nakon simptomatologije primarne maligne plućne bolesti. Kod treće bolesnice HOA se javila čitavih deset godina pre osnovne bolesti. Ipak, blaga simptomatologija sekundarne HOA nije navela bolesnicu da traži sagledavanje lekara već se lekaru javila tek nakon pojave artritisa kolenskih i skočnih zglobova, u vreme kada je primarna maligna bolest već značajno uznapredovala te je šansa za ranom dijagnozom i lečenjem propuštena.

LITERATURA

1. Martínez-Lavín M, Matucci-Cerinic M, Jajic I, Pineda C. Hypertrophic osteoarthropathy: consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol.* 1993. 20(8):1386-7.
2. Toovey OT, Eisenhauer HJ. A new hypothesis on the mechanism of digital clubbing secondary to pulmonary pathologies. *Med Hypotheses.* 2010. 75(6):511-3.
3. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. Kelley W, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge C, eds. *Textbook of Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997. 1514-20.
4. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, Lachman RS, Rimoin DL, Dallapiccola B. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet.* 2005. 68(6):477-86.
5. Martinez-Ferrer A, Peris P, Alos L, Morales-Ruiz M, Guanabens N. Prostaglandin E2 and bone turnover markers in the evaluation of primary hypertrophic osteoarthropathy (pachydermoperiostosis): a case report.*Clin Rheumatol.* 2009. 28(10):1229-33.
6. Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Clin Rheumatol 2011; 30(1): 7-13.
7. Cemy L, Licho R, Simkin P,et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy disappearance despite lung cancer relapse. South Med J 2008;101(9): 970-1
8. Angel-Moreno Maroto A, Martinez Quintana E, Suarez-Castellano, et al. Painful hypertrophic osteoarthropathy succesfully treated with octreotide. The pathogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). Rheumatology 2005;44(10): 1326-7.
9. Jayakar BA, Abelson AG, Yao Q. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zolendronic acid: case report and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2011;41(2): 291-6.
10. da Costa FV, de Magalhaes Souza Fialho SC, et al. Infliximab treatment in pachydermoperiostosis: a rare disease without an effective therapeutic option. J Clin Rheumatol 2010;18(4): 183-4.

SUMMARY

Medical Faculty, University of Nis, Institute for treatment and rehabilitation Niska Banja

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF HYPERTHROPHIC OSTEOARTHROPATHY

JOVAN NEDOVIC, BOJANA STAMENKOVIC, SONJA STOJANOVIC, VALENTINA ZIVKOVIC

Hyperthrophic osteoarthropathy is a syndrome characterized with clubbing, ossifying periostitis

97

and arthritis. It can be categorissed either as primary (hereditary or idiopathic) or secondary. Primary hyperthrophic osteoarthropathy is a mild, self limiting disease that emerge before puberty. Secondary hypertrophic osteoarthropathy is associated with an underlying, usualy pulmonary, cardiac, hepatic, or other disease and has a more serious course. Etiology is unknown and several predisposing factors have been sugested as genetic, vascular, immunological, and paraneoplastic humoral factors. Secundary hyperthrophic osteoarthropathy is most often trigerd by intrathoracic malignancy (90%) but also with other neoplastic and non neoplastic diseases such as chronic pulmonary infections, pulmonary fibrosis, hepatic and gastrointestinal diseases. The main clinical significance is that secondary hypertrophic osteoarthropathy can antedate to underlying neoplastic disease as a part of paraneoplastic syndrome. In that clinical scenario, diagnosis of hypertrophic osteoarthropathy prompt a screening for malignancy which can result in an early diagnosis of malignat disease in operative stadium with significant prognostic impact. A case presentation of three patients will ilustrate some typical clinical situations considering secundary hypertrophic osteoarthropathy.

Key words: hypertrophic osteoarthropathy, malignancy, paraneoplastic syndrome

KURS 1.
OSTEOPOROZA - AKTUELNI PROBLEMI

Institut za reumatologiju, Beograd[1]
Medicinski fakultet Beograd, Institut za reumatologiju[2]

OSTEOPOROZA: AKTUELNI PROBLEMI

KATARINA SIMIĆ PAŠALIĆ[1], SNEŽANA NOVKOVIĆ[1], NADA VUJASINOVIĆ STUPAR[2]

PREKINUTI ILI NE BISFOSFONATE, PITANJE JE SAD?

KOME, KADA I KOLIKO DUGO?

Zadržavanje bisfosfonata u kostima

Bisfosfonati (BF) su široko prepisivani lekovi za lečenje osteoporoze (OP), širom sveta. Ovi popularni i efikasni lekovi imaju visok afinitet za kost, a dejstvo postižu uzrokujući gubitak resporptivne moći osteoklasta, kao i njihovu apoptozu, inhibicijom enzima farnezil fosfat-sintetaze (FFS). Četiri BF su trenutno u kliničkoj upotrebi (zoledronat, ibandronat, alendronat, rizedronat), a razlikuju se po afinitetu vezivanja za koštano tkivo i intenzitetu inhibicije FFS. BF najsnažnijeg afiniteta se vezuju brzo, ali se slabije raspoređuju u kostima, dok je vezivanje BF slabijeg afiniteta rasprostranjenije, ali kraćeg trajanja u kostima, nakon prekida lečenja (1). Primenom BF nastupa smanjenje koštane pregradnje, tj antiresorptivni efekat, sa maksimumom dejstva nakon 3-6 meseci i zadržanim novim nivoom remodelovanja tokom kontinuirane primene (2). Koštano tkivo praktično beskrajno može da prima BF, bez zasićenja, a iz tih rezervoara, BF se mogu oslobađati godinama nakon prekida lečenja (3). Pošto njihovo otpuštanje iz kosti zavisi delimično i od intenziteta remodelovanja, koji je redukovan samim prisustvom BF, realna količina BF koja se otpušta i deluje je mala. Na primer, nakon prekida kontrinuiranog desetogodišnjeg lečenja alendronatom, količina leka koja se potom oslobađa iz kosti je ekvivalentna korišćenju četvrtine uobičajene doze (4). Prisustvo BF u kostima, sa kontinuiranim slabim oslobađanjem i ponovnim vezivanjem za mesta remodelovanja, čini razumnim shvatanje da antifrakturna efikasnost postoji dugo nakon primene bilo kog BF. To je jedna od prvih premisa na kojima počiva ideja o „drug holiday“ tj. odmoru od leka, u aktuelnim protokolima primene BF u lečenju OP. Od kada se drug holiday praktikuje u praksi, stoje i otvorena pitanja: koja je korist od odmora od leka, kome ga treba preporučiti, kada i koliko dugo i šta činiti posle?

Efikasnost dugoročne primene BF

Na raspolaganju su nam rezultati produženja preregistracionih studija pomenutih BF, npr 10 godišnja FLEX studija je pokazala da nakon petogodišnjeg lečenja alendronatom i petogodišnjeg nastavka istog lečenja ili prekida, dolazi do daljeg povećanja koštane gustine (KMG) kod lečenih, dok u grupi nelečenih dolazi do povećanja nivoa markera resorpcije kosti, ali ne na nivou koji je nađen na početku studije. Vertebralni prelomi se ređe javljaju u grupi lečenih 2% vs 5% (RR 0,45, p=0,013). Post hoc analiza je pokazala da je rizik za nevertebralne prelome takođe snižen u produženom lečenju, ali samo kod onih koji su imali na početku studije T-skor na vratu butne kosti ispod -2,5 (5,6).

Takođe, VERT-NA, na kraju jednogodišnjeg perioda bez lečenja, a posle trogodišnjeg dvostrukoslepog lečenja resedronatom, pokazalo je sniženje KMG, ali ne do nivoa na kome je KMG u placebo grupi, dok je rizik za vertebralne prelome i na kraju produženja redukovan za 46% kod onih prethodno lečenih risedronatom, u poređenju sa placebo grupom (7).

Trogodišnje produženje HORIZON studije, a nakon tri godišnje intravenske primene zoledronata, pokazalo je da nema značajne razlike u KMG kod onih koji su nastavili i kod onih koji su prekinuli lečenje iz osnovne studije, sugerišući produženi efekat zoledronata i nakon tri godine bez leka. Uz to, zabeleženo je značajno manje morfometrijskih vertebralnih fraktura u grupi onih koji su nastavili lečenje u produžetku studije (14 vs 30, p=0,035), u poređenju sa onima koji su prekinuli lečenje, što govori da osobe u visokom riziku za prelom mogu imati koristi od produženog lečenja (najveći broj ispitanica u HORIZON studiji je imao prethodni vertebralni prelom pri uključenju) (8).

Postoje i analize koje su pokazale povećanje rizika za prelom već nakon 9 meseci „odmora od leka" i to kod osoba koje prethodno nisu bile privržene BF terapiji (9). Nedostatak u interpretaciji rezultata produžetaka kliničkih studija je u ograničenoj moći generalizacije na situacije i lečenje OP u svakodnevnoj praksi.

Bezbednost dugoročne upotrebe BF

Rezultati preregistracionih studija i njihovih produženja su dokazali da antifrakturna efikasnost BF (za alendronat i zoledronat na svim lokalizacijama od značaja) nije sporna, ali u pogledu bezbednosti dugoročne upotrebe BF u odnosu na pojavu atipičnih subtrohanteričnih preloma (ASP) i osteonekroze vilice (ONV) ima novih kliničkih pojava koje zavređuju oprez. Kako je u HORIZON studiji koja je imala preko 6000 ispitanika zabeležen 1 slučaj ONV u placebo i jedan u grupi lečenih BF, a sveukupno je u FIT, FLEX, VERT-NA i HORIZON registrovano 12 preloma kod 10 žena, okarakterisanih kao subtrohanterični, moglo bi da se smatra da su ove pojave izuzetno retke, čak i kod osoba lečenih BF tokom 10 godina (10,11). Takođe, US National Hospital Discharge Survey nije pokazao porast ukupnog broja preloma subtrohanterične regije (12). Međutim, nekoliko autora je objavilo povećanu učestalost ASP kod osoba koje su lečene BF u poređenju sa onima koje nisu (13,14). Nedavna meta-analiza 11 studija povezanosti BF i pomenutih preloma, pokazala je da je izloženost BF povezana sa povećanim rizikom od ASP (RR 3,24) (15). U ovom trenutku, registrovano je oko 240 slučajeva ASP kod osoba na BF. Druga zabrinjavajuća pojava, ONV, registrovana je kod 1,4% onkoloških pacijenata koji su zbog koštanih metastaza lečeni 3 godine visokim dozama intravenskih BF (što je oko 10 do 12 puta više od doza koje se primenjuju za lečenje OP) (15), dok je ekstremno retka kod osoba sa OP, događa se kod manje od 1 od 10000 izloženih pacijenata, a loša dentalna situacija i higijena, kao i hirurgija vilice doprinosi ispoljavanju (16). Balans između koristi i rizika od lečenja OP upotrebom BF tokom tri godine je možda najslikovitije prikazana na sledeći način: broj pacijenata potrebnih za lečenje (NNT) da bi se prevenirao 1 prelom kuka je 91, 1 radiografski prelom pršljena 14, dok je broj potrebnih za oštećenje (NNH) je 417, odnosno za pojavu jednog ASP, bar 30 pršljenova i 5 preloma kuka je sprečeno (17).

Odmor od BF

U ovom trenutku se ne mogu se naći podaci koji bi sa viskoim nivoom dokaza ukazali na neophodnost „odmora od leka" niti pokazali efikasnost lečenja nakon ponovnog započinjanja BF terapije u OP, niti jaki dokazi koji bi olakšali odluke o dužini lečenja i „odmoru od leka", sve se bazira na ekspertskom mišljenju (18). Ipak, čini se logičnim da se nakon 3-5 godina lečenja oralnim ili intrevenskim BF, produžetak terapije do 10 godina savetuje samo pacijentima u visokom riziku za osteoporotični prelom, uz upotrebu FRAX upitnika (19), kliničko rasuđivanje o potrebi produženja ili prekidanja BF (20). Može se postupiti na sledeći način:

1.Nizak rizik za prelom: lečenje nije potrebno. Primer 1: žena 54 godine, menopauza u 51 godini, bez kliničkih faktora rizika.

2.Slab rizik za prelom: leči 3-5 godina, zatim „odmor od leka" dok KMG ne padne značajno

(>LSC) ili pacijent doživi prelom, šta god nastupi prvo. Primer 2: žena 68 godina, menopauza u 50g, početni T-skor -2,3, pozitivna porodična anamneza za prelom kuka, dobar odgovor na BF.

3.Umeren rizik za prelom: leči 5-10 godina, zatim „odmor od leka" tokom 3-5 godina ili dok KMG ne padne značajno ili pacijent doživi prelom, šta god da se dogodi prvo. Primer 3: žena 72 godine, menopauza u 48 god, početni T-skor -2,7, bez faktora rizika, lečena BF 7 godina, KMG stabilna ili u poboljšanju.

4.Visok rizik za prelom: prethodni prelomi, kortikosteroidna terapija, veoma niska KMG: leči 10 godina, zatim „odmor od leka" tokom 1-2 godine, dok KMG ne padne značajno ili pacijent doživi prelom, šta god da se dogodi prvo. Druge vrste atiosteoporotičnih lekova mogu biti primenjene tokom „odmora od leka", kao što su raloksifen, teriparatid. Primer 4: žena, 74 godine, menopauza u 45 god, početni T-skor -3,6, reumatoid artritis, korutikosteroidna terapija, dva preloma pršljenova kao faktor rizika i 10 godina BF u terapiji.

Dakle, korist od terapije kod visoko rizičnih za prelom i retkost ozbiljnih neželjenih događaja, daju potvrdu kliničaru za produženo lečenje BF do 10 godina, a nepotrebno produžavanje BF kod osoba u nižem riziku, daje prostor za prekidanje leka varijabilnog trajanja. Tokom „odmora od leka" treba ponovo procenjivati rizik za prelom svake 1-2 (alendronat, ibandronat) ili 3 godine (zoledronat). Obavezno treba savetovati bolesniku sanaciju zuba pre upotrebe BF, a u slučaju pojave bolova u predelu sredine nadkolenice kod osoba na BF, obavezno uraditi radiografski i/ili MR pregled obe nadkolenice te isključiti BF u slučaju patološkog nalaz u vidu lokalizovane povećane mineralizacije koja najavljuje mogući ASP.

SEKVENCIJALNA I KOMBINOVANA TERAPIJA OSTEOPOROZE

Krajnji cilj bilo koje strategije u prevenciji i lečenju OP je redukcija preloma i samim tim smanjenje morbiditeta i mortaliteta (21). Lečenje OP postmenopauzalnih (PM) žena je dugogodišnji, često i doživotni proces. Kada se planira lečenje i izbor terapijskog modaliteta, najčešće se počinje sa BF. Međutim, imajući u vidu skorašnja saznaja da dugotrajna terapija BF nosi rizik od supresije koštanog remodeliranja, najnovije smernice nas upućuju na „drug holiday" nakon 3-5 godina njihove upotrebe. U tim slučajevima javlja se potreba za prebacivanjem na drugo terapijsko sredstvo. Ostali razlozi koji zahtevaju „switch" u lečenju OP jesu nuspojave, visoka cena leka ili neadekvatan terapijski odgovor (22). S druge strane značajno područje kliničkog interesa je i kombinovana terapija, tj. istovremena primena dva farmaceutska sredstva sa ciljem smanjenja rizika od preloma (23).

Studija prelaza sa alendronata na denosumab proučava PM žene (n=504) sa niskim BMD (T skor između -2,0 i -4,0), koje su primale alendronat najmanje 6 mes., a zatim su nasumično raspoređene u grupu koja je prebačena na denosumab i grupu koja je nastavila alendronat. Nakon 12 meseci zabeležen je značajno veći porast BMD na svim nivoima (L kičma, kuk, vrat butne kosti i distalni radijus) u denosumab grupi, uz istovremeno značajnije smanjenje markera koštanog prometa (BTMS), u odnosu na alendronat grupu. U ovoj studiji veći porast BMD zabeležen je kod pacijentkinja koje su imale kraće trajanje predhodne terapije alendronatom (24, 25). U studijskom ispitivanju kod PM žena koje su lečene alendronatom, a zatim su se prebacile na zolendroničnu kiselinu ili su i dalje nastavile alendronat, nije zabeležena značajna razlika u povećanju BMD između grupa (25). Prelaz bolesnika lečenih teriparatidom na BF, dobro je poznat i dodatno povećava BMD. S druge strane prelaz sa BF na teriparatid takođe povećava BMD L kičme, ali dovodi do skromnog povećanja BMD kuka i vrata butne kosti (26). U studiji prebacivanja ispitane su 83 PM žene, koje su 24 meseca primale teriparatid (20 mikro gr/dnevno), denosumab (60 mg/6 mes) ili kombinaciju oba leka. Nakon ovog perioda prva grupa je sa teriparatida prešla na denosumab, druga grupa je sa denosumaba prešla na teriparatid, a treća grupa sa kombinovanom terapijom nastavila je samo denosumab. Usledilo je praćenje još 24 meseca, a studiju je završilo 69 žena. Nakon ukupno 48 meseci praćenja zaključeno

je da postoji značajan porast BMD L kičme u sve tri grupe, s tim da nije bilo značajne razlike po grupama. BMD kuka je takođe povećan u sve tri grupe, ali je veći porast zabeležen u prvoj (denosumab nakon teriparatida) i trećoj grupi (denosumab nakon kombinovane terapije), dok je u drugoj grupi (teriparatid nakon denosumaba) zabeležen porast BMD kuka za samo 2,8 %. BMD distalnog radijusa ostao je nepromenjen u prvoj grupi na kraju ispitivanja, u drugoj grupi je pao za 1,8%, a u trećoj je povećan za 2,8%. Zaključeno je da u PM žena sa OP prebacivanje sa teriparatida na denosumab dovodi do dodatnog porasta BMD, dok prebacivanje sa denosumaba na teriparatid dovodi do prolaznog gubitka koštane mase na kičmi i kuku, koja se postepeno oporavlja nakon 24 meseca, ali i do progresivnog gubitka BMD na distalnom radijusu, te samim tim ovaj način lečenja treba izbegavati (26, 27, 28).

Kombinacija dva antiresorptivna agensa može potencijalno povećati rizik od indukcije „over supresije" koštanog prometa i generalno se ne preporučuje. Međutim, ako kod PM žena niske doze HST, koje se koriste za smanjenje simptoma klimaksa, nisu dovoljne za normalizaciju metabolizma kosti, dodavanje BF može biti korisno u postizanju cilja (29, 30). Kombinovana terapija antiresorptivnim i anaboličkim lekom ima potencijal za povećanje BMD i poboljšanje koštane čvrstine, više nego bilo koja monoterapija (31). Ona može biti značajna kod predhodno lečeni BF-ima, a koji ostaju u vrlo visokom riziku za prelom kuka (predhodni prelom kuka ili niska vrednost BMD na kuku). Ovi bolesnici imaju korist od dodavanja teriparatida BF-ima, što se pokazalo efikasnijim za povećanje koštane čvrstine kuka, u odnosu na prebacivanje na monoterapiju teriparatidom (31). U ispitivanju kombinacije teriparatida sa HST, raloksifenom, alendronatom, risedronatom, ibandronatom, zoledroničnom kiselinom ili denosumabom, zaključeno je da je svaka kombinacija superiorna u povećanju BMD u odnosu na monoterapiju teriparatidom. To se pre svega odnosi na povećanje BMD kuka, dok u većini studija ne postoji korist za BMD L kičme u poređenju kombinovane i monoterapije. Jedino je kombinacija teriparatida i denosumaba pokazala pozitivan učinak na BMD L kičme isto kao i na BMD kuka. Drugi izuzetak su pacijenti koji su bili na monoterapiji teriparatidom prvih 9 meseci, a zatim je ovom leku pridodat i alendronat, što je rezultiralo porastom BMD kako na kuku, tako i na lumbalnoj kičmi (31-34). U lečenju "naivnih" bolesnika sa teškom OP, kombinovana terapija teriparatid i denosumab ima veću efikasnost na porast BMD L kičme i kuka u odnosu na monoterapiju (31).Trenutno najbolja opcija za brzo i kontinuirano povećanje BMD i zaštite od preloma je kombinovana terapija teriparatid i denosumab u trajanju od 1 do 2 godine, a zatim nastavak monoterapije denosumabom (28). Generalno, kombinovanu terapiju treba primeniti kod pacijenata koji su doživeli frakturu na monoterapiji, kod pacijenata sa vrlo niskim BMD koji i dalje beleže koštani gubitak na monoterapiji, i kod pacijenata koji nisu lečeni, a imaju vrlo nizak BMD i podatak o prelomu (33).

Ni jedna od postojećih studija ne pokazuje da kombinovana terapija ima veću antifrakturnu efikasnost u odnosu na monoterapiju. Iz tog razloga, i zbog činjenica da kombinovana terapija povećava troškove lečenja, nuspojave i smanjuje privrženosti terapiji, ovakvo lečenje, osim u pojedinačnim slučajevima, nije preporučljivo (23).

NOVI TERAPIJSKI MODALITETI U LEČENJU OSTEOPOROZE

Zahvaljujući napretku u razumevanju biologije kosti postavljeni su temelju budućih pravaca novih medicinskih entiteta u OP.

U ovom trenutku, osima analoga PTH, sva terapija za OP je antiresorptivna. Istraživači su zato usmerili napore ka razvoju novog anaboličkog agensa. Ispitivanje Wnt signalnog puta, koji je važan za razvoj kostiju, jer dovodi do diferencijacije i proliferacije osteoblasta i povećava koštanu masu, kao i uloge sclerostina u inhibiciji Wnt signalizacije, dovelo je do otkrića novog terapijskog pristupa u lečenju OP- sclerostin inhibicije. Sclerostin je glikoprotein sastavljen od 190 aminokiselina, porekla osteocita. On je endogeni inhibitor Wnt signalnog puta i svojim dejstvom dovodi do smanjenja koštanog formiranja, na taj način što vrši inhibiciju osteoblasta, blokira sazrevanje osteocita i reguliše ekspresiju gena uključenih u mineralizaciju koštanog matrixa. Inhibicijom sclerostina, može se očekivati povećanje koštanog formiranja, pa je postavljena potencijalna strategija u upravljanju OP. Došlo je do razvoja humanih monoklonskih anti sclerostin antitela romosozumab i blosozumab. Pregledom podataka iz studija faze I i II, kao i faze III koja je u toku, zaključeno je da bi nutrališuća sclerostin monoklonska At mogla služiti kao anabolički agensi u tretmanu OP. Postoje dokazi da anti sclerostin-At svoj snažan anabolički uticaj imaju i na trabekularnu i na kortiklnu kost. Inhibicijom sclerostina ona dovode do prolazne stimulacije formiranja, ali i progresivne inhibicije resorpcije kosti (25, 26).

U fazi II multicentrične studije ispitivanja anti sclerostin At, koja je obuhvatila 419 PM žena sa niskom BMD (-2,0 SD do -3,5) merenom na svim nivoima, zaključeno je da je romosozumab superioran u odnosu na alendronat i teriparatid, u smislu povećanja BMD na L kičmi, kuku ili vratu butne kosti. Uz korišćenje romosozumaba došlo je do povećanja koštanog formiranja i smanjenja markera koštane resorpcije. Nuspojave su bile slične placebu, osim povećale učestalosti reakcije na mestu primene (31).

Katepsini su lizozomske proteaze i do sada je opisano 11 vrsta katepsina. Jedna od njih je i katepsin K (Cat K), koji je važan za koštano remodeliranje. Stvara se u osteoklastima i akomulira u lizozomskim vezikulama ovih ćelija. Cat K je lizozomska proteaza koja je uključena u osteoklastičnu degradaciju koštanog proteinskog matrixa. Ekspresiju Cat K u početku regulišu estrogeni, a na kraju RANKL, TNF i mnogi drugi faktori koji povećavaju diferencijaciju osteoklasta. Poslednjih godina intenzivna su istraživanja u pravcu blokiranja ove lizozomske proteaze. Tako je otkrivan odanacatib, organsko jedinjenje sa 25 atoma ugljenika. Odanacatib pokazuje visoku potentnost za katepsin K i povećanu selektivnost prema katepsinima B, L, O i S (imaju ulogu u degradaciji kolagena u drugim tkivima, kao što su koža i pluća), čime se smanjuje učestalost neželjenih pojava. Ovaj selektivni inhibitor Cat K ulaskom u cirkulaciju biva dopremljen do lizozoma osteoklasta gde vrši blokadu Cat K (24, 31). Zbog toga osteoklasti tretirani odanacatibom formiraju male plitke jame koštane resorpcije, za razliku od ne tretiranih ćelija koje stvaraju duboke resorptivne šupljine (37).

U fazi III randomizovane, placebom kontrolisane, multicentrične studije, ispitano je 16 713 PM žena sa OP, starijih od 65 godina. Zaključeno je da odanacatib značajno smanjuje rizik od koštanih preloma u odnosu na placebo (54% od vertebralnih, 47% od preloma kuka i 23% od nevertebralnih preloma), kontinuirano povećava BMD na kičmi i kuku. U ovom ispitivanju koje je u toku i traje duže od 5 godina, nisu zabeležene značajne razlike u neželjenim efektima između grupe na odanacatibu (8357 žena) i placebo grupe (8356 žena). Jedina razlika bila je u pojavi reverzibilnine lezije kože slične morfeji, koje su registrovane u 12 bolesnika na odanacatibu (0,1%), za razliku od 3 bolesnika na placebu (< 0,1 %). Takođe u grupi sa odanacatibom registrovano je 5 slučajeva atipične frakture femura (0,1%), dok ovakvo stanje nije zabeleženo u kontrolnoj grupi. Nije bilo pojave ONV, a kardiovaskularni događaji su registrovani u istom procentu u obe grupe (24).

Analizom podataka iz faze I, II i III studijskog ispitivanja, zapaža se da je odanacatib do sada testiran samo u odnosu na placebo, što predstavlja nedostatak, jer ne postoje „head-to-head" analize koje bi bolje utvrdile prednost novog leka. Međutim dosadašnji rezultati ukazuju da je odanacatib moćan antiresorptivni agens, koji je pokazao veću supresiju koštane resorpcije od formiranja, u odnosu na druge antiresorptivne lekove za OP. Odanacatib bi zbog svega navedenog mogao da bude terapija II linije, koja bi se primenjivala nakon 3-5 godina lečenja BF, u trenutku pojave terapijskog prozora (24, 37).

LITERATURA

1. Russell R, Watts N, Ebetino F and Rogers M. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 2008;19: 733–59.
2. Bone H, Hosking D, Devogelaer, J, Tucci J, Emkey R, Tonino R.et al.Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350: 1189–99.
3. Papapoulos, S. and Cremers, S. (2007) Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. N Engl J Med 2007; 356: 1075–8.
4. Bone, H., Hosking, D., Devogelaer, J., Tucci, J., Emkey, R., Tonino, R.et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 1189–99.
5. Black, D., Schwartz, A., Ensrud, K., Cauley, J., Levis, S., Quandt, S.et al.Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Longterm Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006; 296: 2927–38.
6. Schwartz, A., Bauer, D., Cummings, S., Cauley, J., Ensrud, K., Palermo, L.et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. J Bone Miner Res 2010;25: 976–82.
7. Watts N, Chines, A., Olszynski W, McKeever C, McClung M, Zhou X.et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporos Int 2008;19: 365–72.
8. Black D, Reid I, Boonen, S, Bucci Rechtweg C, Cauley J, Cosman, F. et al.The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2012;27: 243–54.
9. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. Osteoporos Int 2008;19(11):1613-20. doi: 10.1007/s00198-008-0604-4. Epub 2008 May 16.
10. Grbic, J, Black D, Lyles, K, Reid D, Orwoll E, McClung M.et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. J Am Dent Assoc 2010;141: 1365–70.
11. Black D, Kelly, M., Genant, H., Palermo L, Eastell R, Bucci, Rechtweg C.et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N Engl J Med 2010;362: 1761–71.
12. Nieves JW, Cosman F. Atypical subrtrochanteris and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. Curr Osteoporos Rep 2010;8(1):34-9.
13. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral disphysis in postmenopausal women taking alendronate. N Engl J Med 2008;358(12):1304-6.
14. Gedmintas L, et al.Bisphosphonates and risk of subtrochnateric femoral shaft and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis J Bone Miner Res 28;1729-37.
15. Liu J, Zhang H, Lu XX, Hu J Deng L. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft and atypical femur fracture:sensitivity and trim ans fill studies. Genetis testing and molecular biomarkers 2014;18(2):117-22.
17. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med. 2011; 5;364(18):1728-37. doi: 10.1056/NEJMoa1010650.
15. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010; 28:5132–9.
16. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2007; 22:1479–91.
17. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med. 2011; 5;364(18):1728-37. doi: 10.1056/NEJMoa1010650.
18. Saag K. OS 0012 EULAR 2015 https://www.pathlms.com/eular
19. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? J Bone Miner Res 2012;27(6):1243-51. doi: 10.1002/jbmr.1582.
20. Watts BN and Diab DL. Bisphosphonates and drug holiday: who,when and how long? Ther Adv Musculoskel Dis 2012; 5(3):107-11.
21. Eugene V McCloskey, Nicholas C Harvey, John A Kanis. Can We Treat to Target in Osteoporosis? Int J Clin Rheumatol 2015;10(1):1-4.
22. Yun H, Curtis JR, Guo L et al. Patterns and predictors of osteoporosis medication discontinuation and switching among Medicare beneficiaries. BMC Musculoskelet Disord 2014; 15: 112.
23. Binkley N, Krueger D. Combination therapy for osteoporosis: considerations and controversy. Curr Rheumatol Rep 2005 Mar; 7(1): 61-5.
24. Hee-Jeong Choi. New Antiresorptive Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. J Menopausal Med 2015 Apr; 21(1): 1–11.
25. CADTH. Denosumab and zoledronic acid for patients with postmenopausal osteoporosis: a review of the clinical effectiveness, safety, cost effectiveness, and guidelines . Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2012. 26. Nancy A. Melville. Denosumab After Teriparatide Boosts Bone-Density Gains. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2014.
27. David Douglas. Teriparatide to Denosumab Switch Helpful in Osteoporosis. Annals Of Long-Term Care 2015 July 15. 28. Dr Benjamin Z Leder, Joy N Tsai, Alexander V Uihlein et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. The Lancet Journals 2015 July 02.
29. Lecart MP, Bruyere O, Reginster JY. Combination/sequential therapy in osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2004 Dec; 2(4): 123-30.
30. Mark P. Ettinger, MD. Clinical Approaches to "Treatment Failures" and Possible Combination Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. Medscape Ob/Gyn 2005; 10(2).
31. Lim SY, Bolster MB. Current approaches to osteoporosis treatment Curr Opin Rheumatol 2015 May; 27(3): 216-24.
32. Edward Franek, Marek Talalaj, Hanna Wichrowska et al. Common drug switching during long-term antiresorptive treatment: experience of four osteoporosis centers in Poland (2001–2005). Aging Clinical and Experimental Research December 2008; 20(6): 528-532.
33. Felicia Cosman. Combination therapy for osteoporosis: a reappraisal. BoneKEy Reports 2014; 3: 518.
34. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: combination and sequential approachesCurr Osteoporos Rep 2014 Dec; 12(4): 385-95.
35. Shah AD, Shoback D, Lewiecki EM. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. Int J Womens Health 2015 Jun 2; 7: 565-80.
36. Ferrari S. Future directions for new medical entities in osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014 Dec; 28(6): 859-70. 37. Roland D. Chapurlat. Odanacatib: a review of its potential in the management of osteoporosis in postmenopausal women. Ther Adv Musculoskelet Dis 2015 Jun; 7(3): 103-9.

KURS 2.
NOVI KLASIFIKACIONI KRITERIJUMI ZA SISTEMSKU SKLEROZU U KLINIČKOJ PRAKSI

Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

NOVI KLASIFIKACIONI KRITERIJUMI ZA SISTEMSKU SKLEROZU U KLINIČKOJ PRAKSI

BOJANA STAMENKOVIĆ, SONJA STOJANOVIĆ

Sistemska skleroza (SSc) je patogenetski i klinički kompleksna bolest sa dominacijom vaskulopatije malih krvnih sudova,pojačanim stepenom fibroze kože, potkožnog tkiva i unutrašnjih organa usled disfunkcije fibroblasta uz produkciju za bolest specifičnih autoantitela (1). S obzirom natrojnu patogenezu i paralelno dešavanje sva tri procesa, prirodan tok bolesti pre ili kasnije neminovno vodi oštećenju unutrašnjih organa. Od stepena fibroze i vaskulopatije zavise kliničke manifestacije i prognoza bolesti . Većina obolelih ima zadebljanje kože i zahvatanje unutrašnjih organa. Osnovne forme bolesti izdvajaju se na osnovu stepena kožnog zadebljanja: limitirana i difuzna kutana SSc i SSc bez zahvatanja kože (1). Tipična bolest je, sa osvrtom na patogenezu, većinom progresivna i ireverzibilna, sa narušenim kvalitetom života obolelih, što je praćeno skraćenjem životnog veka ovih bolesnika. Primarni cilj reumatologa je usporavanje prirodnog toka i progresije bolesti i to je danas, primenom novijih terapijskih modaliteta verovatno donekle i moguće. Iz ovog razloga ističe se značaj rane klasifikacije bolesnika sa koja bi omogućila bolje praćenje nastanka i progresije bolesti. Osnovni cilj klasifikacionih kriterijuma jeste uključivanje u klinička istraživanja onih bolesnika, koji u suštini imaju bolest određenu prema uniformnoj definiciji (2).

Prva manifestacija bolesti je, kako je poznato, Raynaud fenomen, koji predstavlja u početku reverzibilnu vaskulopatiju, naizmenično modrilo i bledilo šaka usled paroksizmalnog spazma malih krvnih sudova i hiperemiju u fazi oporavka. Poznato je da se ovaj fenomen obično javlja u ranoj fazi bolesti i najčešće prethodi fibrozi kože i unutrašnjih organa (3).

Prvi klasifikacioni kriterijumi bili su preliminarni kriterijumi za sistemsku sklerozu,određeni 1980.godine; utvrđeni su od strane Američkog udruđenja reumatologa (American College of Rheumatology-ACR) i obuhvatili su samo bolesnike sa dugogodišnjom SSc (4). Oboleli sa ranom SSc i približno 20% bolesnika sa limitiranom kožnom formom nije ispunjavalo ove kriterijume, zbog čega su isključeni iz kliničkih istraživanja i izgubili su mogućnost da rano dobiju adekvatnu terapiju.Raynaud fenomen kao kliinčki sindrom nije pripadao tada predloženim klasifikacionim kriterijumima.

Od 1982. godine, Hildegard Maricq i kasnije, Cutolo i sar. u svojim radovima ističu značaj kapilaroskopije kao dijagnostičke metode u ranoj detekciji mikrovaskulopatije u SSc i prospektivnom praćenju obolelih sa Raynaud fenomenom (5,6). U isto vreme umnožavaju se i saznanja o važnosti specifičnih, za bolest vezanih antitela, te su Le Roy i sar. 1988.godine predložili nove kriterijume u koje su uključene kliničke karakteristike, prisustvo specifičnih autoantitela i rezultati kapilaroskopije, metode koja jasno ukazuje na abnormalnosti kapilara ruba nokatne ploče, sa jasno definisanom razlikom između dva osnovna subseta, difuzne i limitirane kutane SSc (7).

Revizija ovih kriterijuma pokušana je 2001.godine od strane Le Roy i Medsgera, koji su u klasifikacione kriterijume uključili i tzv.ranu formu bolesti na osnovu nalaza kapilaroskopije i prisustva specifičnih antitela, ali su istovremeno istakli i značaj prisustva teleangiektazija kao kliničke karakteristike u poboljšanju senzitivnosti ovih kriterijuma (8).

Sa napredovanjem znanja o SSc uz nedovoljnu senzitivnosti postojećih, istaknuta je potreba za savršenijim, sveobuhvatnijim, senzitivnijim i specifičnijim novim klasifikacionim kriterijumima, te je od strane ACR i Evropskog udruženja reumatologa (EULAR) oformljen komitet, koji je predložio nove klasifikacione kriteijume za SSc koji imaju za cilj: 1. obuhvatanje širokog spektra SSc bolesnika, sa ranim i kasnim stadijumom osnovne bolesti; 2. uključenje i vaskularnih i imunoloških

i fibrotičkih manifestacija; 3. jednostavnu primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi; 4. usaglašenost postojećih sa kriterijumima za dijagnozu u svakodnevnoj praksi;5. bolju senzitivnost i specifičnost u odnosu na prethodne klasifikacione kriterijume (2).

Korišćenjem baze podataka i ekspertskog mišljenja uz ponavljana testiranja i adaptaciju, korišćenjem prospektivnog praćenja SSc bolesnika i kontrolne grupe bez SSc, kao i validaciju uzorka SSc bolesnika i kontrolne grupe, određeno je 7 najvažnijih kliničkih karakteristika i seroloških markera koji se boduju (skoruju)na određeni način. Maksimalan mogući skor je 19 i bolesnici sa ukupnim skorom ≥9 klasifikuju se da imaju SSc (9). Pomenuti kriterijumi mogu se primeniti kod SSc bolesnika za koje se očekuje da imaju SSc i koji se razmatraju za uključenje u određeno kliničko istraživanje. Nasuprot, ne primenjuju se kod obolelih sa bolestima i sindromima sličnim SSc, koji bolje objašnjavaju kliničke manifestacije (nefrogena sklerozantna fibroza, generalizovana morfea, eozinofilni fasciitis, dijabetesni skleredem, skleromiksedem, porfirija, lihen skleroza,eritromialgija), niti kod onih sa zadebljanjem kože bez zahvatanja prstiju šaka.

U tabeli 1. prikazani su ACR/EULAR kriterijumi za klasifikaciju SSc.

U slučaju da oboleli ima zadebljanje kože prstiju šaka sa širenjem proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova, ukupan skor za ovu karakteristiku je 9, što je dovoljno za klasifikaciju da ima SSc i dalja primena skorovanja ostalih karakteristika nije neophodna. Skorovanje se izvodi u slučaju manifestacija koje su "pozitivne". Osnovne kliničke i serološke karakteristike koje se skoruju su: zadebljanje kože prstiju, lezije na distalnim falangama prstiju, teleangiektazije, abnormalnosti kapilara ruba nokatne ploče na kapilaroskopiji, plućna arterijska hipertenzija i/ili intersticijska bolest pluća, prisustvo Raynaud fenomena i prisustvo SSc specifičnih autoantitela (anticentromerna , anti topoizomeraza I i anti RNA polimeraza III). U slučaju prisustva zadebljanja kože prstiju šaka i prisustva digitalnih lezija (2 različite manifestacije) računa se vrednost većeg skora za jednu odmanifestacija (9).

Senzitivnost i specifičnost novih SSc kriterijuma (ACR/EULAR 2013.) na validacionom uzorku je poređena sa istim u prethodnim kriterijumima iz 1980.godine, kao i sa klasifikacionim kriterijumima Le Roy-1 i Medsger-a iz 2001.godine. Dokazano je da novi kriterijumi imaju značajno bolju i senzitivnost i specifičnost (0,91 i 0,92) u odnosu na prethodne (p=0,01 u odnosu na ACR kritrijume iz 1980.god, p=0,004 u odnosu na Le Roy i Medsger kriterijume)(10). Senzitivnost i specifičnost kriterijuma u validacionom uzorku bolesnika sa trajanjem bolesti ≤3 godine bila je slična senzitivnosti i specifičnosti ukupnog validacionog uzorka (tabela 2).

Novi klasifikacioni kriterijumi za SSc su primenljiviji u kliničkoj praksi u odnosu na prethodne,jer uključuju karakteristike bolesti koje su posledica sva tri patogenetska procesa: fibroze kože i/ili unutrašnjih organa, vaskulopatije i produkcije autoantitela. Senzitivnost i specifičnost je bolja u odnosu na prethodne, jednako dobra kod onih sa ranom (trajanja do 3 godine) i dugotrajnom bolešću, sa difuznom i limitiranom kutanom formom bolesti. Bolesnici koji su klasifikovani da imaju SSc su, u stvari, oni koji su dijagnostikovani da imaju SSc, sa mnogo senzitivnijom dijagnozom. Prednost novih kriterijuma iz 2013.godine u odnosu na prethodne je u uključivanju u kriterijume specifičnih autoantitela vezanih za bolest (anticentromerna, anti topoizomeraza I i anti RNA polimeraza III), dodatnih antitela (anti Th/to, anti U3 RNP...) kao i kapilaroskopije, značajne metode u dijagnostici i praćenju terapijske efikasnosti u SSc.

Novi klasifikacioni kriterijumi su relativno jednostavni za primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi i mogu se primeniti kao uključujući u kliničkim istraživanjima, koja testiraju efikasnost i bezbednost najsavremenijih terapijskih opcija kod bolesnika sa sistemskom sklerozom.

Tabela 1:
ACR/EULAR kriterijumi za klasifikaciju sistemske skleroze (SSc)

Karakteristike/kriterijumi	Pojedinačna obeležja		Broj bodova
Zadebljanje kože prstiju šaka proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova (dovoljan kriterijum)		☐	9
Zadebljanje kože prstiju šaka: *(uzima se u obzir veći skor)*	Difuzni otok šaka	☐	2
	Sklerodaktilija (distalno od metakarpofalanealnih ali proksimalno od proksimalnih interfalanealnih zglobova)	☐	4
Lezije prstiju šaka: *(uzima se u obzir veći skor)*	Digitalne ulceracije	☐	2
	Digitalni ožiljci	☐	3
Telangiektazije		☐	2
Abnormalan kapilaroskopski nalaz		☐	2
Plućna arterijska hipertenzija i/ili intersticijalna bolest pluća: *(maksimalni skor je 2)*	Plućna arterijska hipertenzija	☐	2
	Intersticijalna bolest pluća	☐	2
Raynaud fenomen		☐	3
SSc-specifična autoantitela: *(maksimalni skor je 3)*	Anticentromerna	☐	3
	Anti-topoizomeraza I	☐	3
	Anti-RNA polimeraza III	☐	3

Ovi kriterijumi su primenljivi za pacijente koji se uključuju u klinička istraživanja sa SSc. Nisu primenljivi za bolesnike sa zadebljanjem kože bez zahvatanja prstiju šaka ili za pacijente koji imaju bolesti slične SSc, a koje bolje objašnjavaju njihove manifestacije (nefrogena sklerozantna fibroza, generalizovana morfea, eozinofilni fasciitis, dijabetesni skleredem, skleromiksedem, porfirija, lihen skleroza, eritromialgija).

Totalni skor se izračunava dodavanjem maksimalnog skora za svaku kategoriju. Pacijenti sa skorom≥9 su klasifikovani kao bolesnici sa definitivnom SSc.

Tabela 2:
Senzitivnost i specifičnost 2013 ACR/EULAR klasifikacionih kriterijuma za ukupnu populaciju bolesnika sa SSc i u ranoj SSc

	Validacioni uzorak (n=405)		**Validacioni uzorak, trajanje bolesti≤3 godine (n=100)**	
	Senzitivnost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Senzitivnost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
1980 ACR SSc kriterijumi	0.75 (0.70-0.80)	0.72(0.64-0.79)	0.75(0.70-0.80)	0.72(0.63-0.79)
2001 Le Roy/Medsger kriterijumi	0.75 (0.70-0.80)	0.78(0.70-0.85)	0.80(0.69-0.88)	0.76(0.53-0.92)
2013 ACR/EULAR SSc kriterijumi	0.91 (0.87-0.94)	0.92(0.86-0.96)	0.91(0.83-0.96)	0.90(0.70-0.99)

LITERATURA

1. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis visions and reality. Rheumatology (Oxford)2005;44:1212-6.
2. Classification and Response Criteria Sucommittee of American College of Rheumatology Committee on Quality Measures. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases (ed), Arthritis Rheum 2006;55:348-52.
3. Block JA, Sequeira W. Raynauds phenomenon. Lanct 2001;357:2042-8.
4. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Assiciation Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum 1980;23:581-90
5. Maricq HR, Weinberger AB, Le Roy EC. Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynauds phenomenon. J Rheumatol 1982;9:289-91.
6. Cutolo M, Matucci Cerinic M. Nailfold capilaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol 2007;25:663-5.
7. Le Roy EC,Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202-5.
8. Le Roy Ec, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic scleroiss. J Rhaumatol 2001;28:1573-6.
9. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2013;72:1747-55.
10. Johnson SR, Fransen J, Khanna D, Baron M, Van den Hoogen F, Medsger TA Jr, et al. Validation of potential clasiffication criteria for systemic sclerosis. Arthritis Care Res 2012;64:4=358-67.

Roche

Doing now what patients need next

Roche d.o.o. • Milutina Milankovića 11a • 11070 Beograd • Telefon: 011 2022800, Fax: 011 2607 270

HUMIRA
adalimumab

destination you

ADSHUR150090

Poverenje u HUMIRU:

10 godina
podataka o efikasnosti za reumatoidni artritis[1]

10
odobrenih indikacija[1,2]

Preko
851.083 pacijenata
na svetu se trenutno leči Humirom.
Humira je dostupna u **85 zemalja širom sveta[2]**

Preko
17 godina iskustva
u kliničkim ispitivanjima RA[3]

Preko
23.000 pacijenata
u globalnim kliničkim ispitivanjima[4]

Podaci **71 kliničkog ispitivanja**
od toga **36** samo u RA potvrđuju siguran bezbednosni profil leka Humira[4]

HUMIRA
adalimumab
destination you

Režim izdavanja: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može upotrebljavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini Rp.
Broj i datum dozvole: 515-01-02199-13-001 od 09.10.2013.
Broj odobrenja promo materijala: 515-08-00115-15-001 od 21.08.2015.
Datum revizije teksta: maj 2015.
Samo za stručnu javnost. Pre upotrebe detaljno pročitati kompletno uputstvo za lek.

Literatura: 1. Humira, adalimumab, 40 mg/ 0,8 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, Sažetak karakteristika leka, maj 2015. **2.** Data on file, AbbVie Inc. **3.** Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1863-1869. **4.** Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. 2013;72(4):517-524.

ADSHUR150091

Samo za stručnu javnost

Roche

prolia®
denosumab

Medicinske informacije
Srbija

Dostupne medicinske informacije o Roche lekovima

MI atlas
Advancing Medical Information

serbia.medinfo@roche.com
Tel. 011 20 22 860, Fax: 011 260 72 70
Milutina Milankovića 11a, 11070 Novi Beograd, Srbija

gsk

Omladinskih brigada 88
11070 Novi Beograd
tel. 011 31 05 700

RS/DNB/0002/15a Septembar 2015

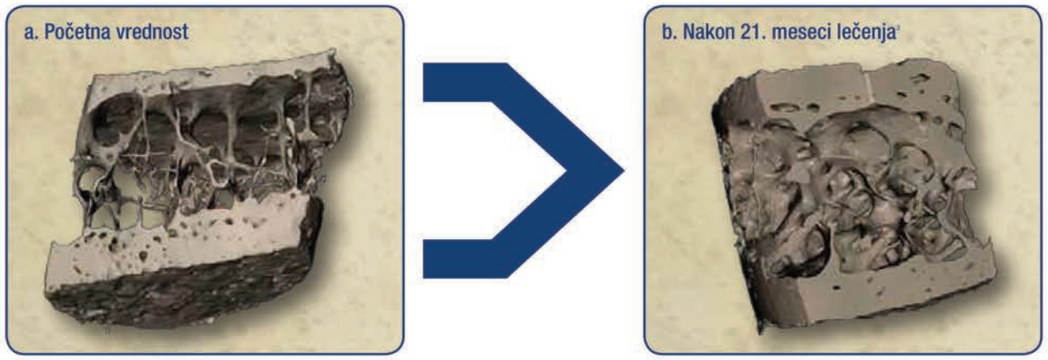
45%

PACIJENATA SA INCIDENTNIM PRELOMOM KUKA IMALO JE **PRETHODNI PRELOM NA MINIMALNU TRAUMU**[1]

38,1%

JE SMANJENJE UČESTALOSTI PRELOMA KUKA **KADA SU ORTOPEDSKI HIRURZI UKLJUČENI U DEO MULTIDISCIPLINARNOG TIMA**[2]

FORTEO® izgrađuje novu kost[3]



NIJE LI VREME DA UČINITE VAŠ SLEDEĆI KORAK?

Skraćen sažetak karakteristika leka Forteo:
Ime leka: FORTEO, 20 mikrograma / 80 mikrolitara, rastvor za injekciju u penu sa uloškom. **Kvalitativni i kvantitativni sastav**: Jedna doza sadrži 20 mikrograma teriparatida. Jedan pen sa uloškom od 2,4 ml sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml). Teriparatid, rhPTH(1-34), proizveden je iz E.coli pomoću rekombinantne DNK tehnologije i identičan je 34 N-terminalnoj aminokiselinskoj sekvenci endogenog humanog paratiroidnog hormona. **Farmaceutski oblik:** Rastvor za injekciju u penu sa uloškom. Bezbojan, bistar rastvor. **Terapijske indikacije:** FORTEO je indikovan u terapiji osteoporoze kod postmenopauzalnih žena i muškaraca kod kojih je povećan rizik nastanka fraktura.Kod postmenopauzalnih žena dokazano je značajno smanjenje učestalosti vertebralnih i nevertebralnih fraktura, dok smanjena učestalost frakture kuka nije potvrđena. FORTEO je indikovan u terapiji osteoporoze koja je posledica dugotrajne sistemske terapije glukokortikoidima kod žena i muškaraca kod kojih je povećan rizik nastanka fraktura. **Doziranje i način primene:** Preporučena doza leka FORTEO je 20 mikrograma, primenjena jednom dnevno u obliku potkožne injekcije u butinu ili abdomen. Pacijenti moraju da nauče da koriste odgovarajuće metode za aplikaciju injekcije. Uputstva za pravilnu primenu pen aplikatora pacijentima pruža Priručnik za korišćenje aplikatora. Maksimalno trajanje terapije lekom FORTEO treba da bude 24 meseca. Nakon završenog terapijskog ciklusa od 24 meseca, terapiju lekom FORTEO više ne treba ponavljati. Ukoliko je unos kalcijuma i vitamina D sa hranom nedovoljan, pacijenti moraju da primaju suplementaciju preparatima kalcijuma i vitamina D. Po prekidu terapije lekom FORTEO, pacijenti mogu biti upućeni na druge vidove terapije osteoporoze. Primena kod insuficijencije bubrega. FORTEO ne treba davati pacijentima sa teškim oblikom insuficijencije bubrega . Kod pacijenata sa umereno teškom insuficijencijom bubrega FORTEO se mora primenjivati sa oprezom. Primena kod insuficijencije jetre. Nema podataka o primeni leka kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre. Pedijatrijska populacija i mlade odrasle osobe sa otvorenim epifizama: Primena leka FORTEO kod dece nije ispitivana (ispod 18 godina). FORTEO ne treba primenjivati kod dece (ispod 18 godina) ili mladih odraslih osoba sa otvorenim epifizama. Stariji: Prilagođavanje doziranja na osnovu životnog doba nije potrebno. **Kontraindikacije:** preosetljivost na teriparatid ili neki od ekscipijenasa leka; trudnoća i laktacija; postojeća hiperkalcemija; teška insuficijencija bubrega; metabolička oboljenja kostiju (uključujući hiperparatireoidizam i Pagetovu bolest kostiju), osim primarne osteoporoze, ili osteoporoze indukovane glukokortikoidima; povećanje nivoa alkalne fosfataze nepoznate etiologije; prethodna radijaciona terapija skeleta, pacijente sa malignim oboljenjima skeleta ili metastazama na kostima treba isključiti sa terapije teriparatidom. **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka:** Kod normokalcemičnih pacijenata učena je pojava blagog i prolaznog povećanja serumske koncentracije kalcijuma posle primene injekcije teriparatida. Serumske koncentracije kalcijuma dostižu maksimum između 4 i 6 sati po primeni doze leka, a vraćaju se na polaznu vrednost 16 do 24 sata posle svake doze teriparatida. Rutinska kontrola nivoa kalcijuma tokom terapije nije potrebna. Zbog toga, ukoliko se od pacijenta uzima uzorak krvi, to treba obaviti najmanje 16 sati po primeni poslednje injekcije leka. Iako FORTEO može da izazove mala povećanja izlučivanja kalcijuma urinom, u kliničkim ispitivanjima se učestalost pojave hiperkalciurije nije razlikovala od one uočene kod pacijenata kojima je davan placebo. FORTEO nije ispitivan kod pacijenata sa aktivnom urolitijazom. Treba ga primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa nedavnom ili akutnom urolitijazom, zbog mogućnosti da pogorša ovo stanje. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima leka FORTEO, uočene su izolovane epizode prolazne ortostatske hipotenzije, koja je obično počinjala tokom prva 4 sata po primeni doze i spontano prolazila u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Kad bi se prolazna ortostatska hipotenzija javljala, javljala se pri primeni prvih nekoliko doza leka, a ublažena je postavljanjem pacijenta u ležeći položaj i nije sprečavala nastavak terapije. Kod pacijenata sa umereno teškom insuficijencijom bubrega FORTEO se mora primenjivati sa oprezom. Iskustvo na populaciji mlađih odraslih osoba, uključujući premenopauzalne žene, je ograničeno. Terapiju treba započeti samo ukoliko korist od primene leka jasno nadmašuje rizik kod ove populacije. Žene u reproduktivnom periodu treba da primenjuju efikasne metode kontracepcije tokom primene leka FORTEO. Ukoliko se konstatuje trudnoća, primenu leka FORTEO treba prekinuti. Istraživanja na pacovima su ukazala na povećanu učestalost pojave osteosarkoma pri dugotrajnoj primeni teriparatida. Dok nova klinička istraživanja ne budu dostupna, preporučenu dužina terapije od 24 meseca ne treba prekoračiti. FORTEO sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrijuma po dozi, što odgovara esencijalnom „slobodnom natrijumu". **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija:** Teriparatid je bio ispitivan u pogledu farmakodinamskih interakcija sa hidrohlortiazidom. Nije bilo kliničkih značajnih interakcija. Istovremena primena sa raloksifenom ili hormonskom supstitucionom terapijom nije uticala na efekat leka FORTEO na nivo kalcijuma u serumu ili urinu, kao ni na pojavu kliničkih neželjenih efekata. U kliničkom ispitivanju u kojem je 15 zdravih ispitanika svakodnevno primalo digoksin do postizanja ravnotežne koncentracije, jednokratna doza leka FORTEO nije uticala na promenu efekta digoksina na srce. Pojedina reda iskustva, međutim, ukazuju na mogućnost da se zbog hiperkalcemije poveća rizik od trovanja digitalisom. S obzirom na to da FORTEO izaziva prolazno povećanje nivoa serumskog kalcijuma, kod pacijenata koji uzimaju digitalis FORTEO se mora primenjivati oprezno. **Primena u periodu trudnoće i dojenja:** FORTEO je kontraindikovan za primenu u toku trudnoće i dojenja. Žene u reproduktivnom periodu treba da primenjuju efikasne metode kontracepcije tokom primene leka FORTEO. Ukoliko se konstatuje trudnoća, primenu leka FORTEO treba prekinuti. **Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama:** Studije ispitivanja efekta leka na sposobnost upravljanja vozilom i korišćenje mašina nisu vršena. Međutim, pošto je kod nekih pacijenata uočeno javljanje prolazne ortostatske hipotenzije ili vrtoglavice, ti pacijenti bi trebalo da se, do povlačenja simptoma, uzdrže od upravljanja vozilom ili korišćenja mašina. **Neželjena dejstva:** Od ukupnog broja pacijenata koji su učestvovali u ispitivanjima teriparatida, najmanje jedan neželjeni događaj zabeležen je kod 82,8% pacijenata koji su primali FORTEO i 84,5% pacijenata koji su primali placebo. **Najčešći neželjeni efekti** kod pacijenata koji su primali FORTEO su mučnina, bol u ekstremitetima, glavobolja i vrtoglavica. **Veoma česti neželjeni efekti:** bol u ekstremitetima. **Česti neželjeni efekti:** palpitacije, anemija, ošamućenost, glavobolja, išijas, sinkopa, vrtoglavica, dispneja, mučnina, povraćanje, hiatus hernia, gastroezofagusna refluksna bolest, pojačano znojenje, grčevi u mišićima, hiperholesterolemija, hipotenzija, zamor, bolovi u grudima, astenija, blage i prolazne reakcije na mestu primene, uključujući bol, otok, eritem, lokalizovane modrice, svrab i blago krvarenje na mestu primene, depresija. FORTEO povećava serumske koncentracije mokraćne kiseline. U kliničkim ispitivanjima je 2,8% pacijenata koji su primali FORTEO imalo serumske koncentracije mokraćne kiseline iznad gornje granice normalnih vrednosti, za razliku od 0,7% pacijenata na placebu. Hiperurikemija, ipak, nije za posledicu imala porast pojave gihta, artralgije ili urolitijaze. U velikim kliničkim ispitivanjima detektovana su antitela koja su ukršteno reagovala sa teriparatidom kod 2,8% žena koje su primale FORTEO. Antitela su, po pravilu, detektovana tek nakon 12 meseci primene terapije, a povlačila su se po prekidu terapije. Nisu zapažene reakcije preosetljivosti, alergijske reakcije, uticaj na serumski kalcijum, kao ni uticaj na terapijski odgovor gustine koštane mase. **Povremeni neželjeni efekti:** povećanje telesne mase, srčani šum, povećane vrednosti alkalne fosfataze, tahikardija, emfizem, hemoroidi, urinarna inkontinencija, poliurija, pojačan nagon za mokrenjem, nefrolitijaza, mialgija, artralgija, grčevi/bolovi u ledima, hiperkalcemija veća od 2.76 mmol/L, hiperurikemija, eritem i reakcije na mestu injekcije. **Retki neželjeni efekti:** otkazivaje/pogoršanje funkcije bubrega, hiperkalcemija veća od 3.25 mmol/L, moguće alergijske reakcije ubrzo nakon primene: akutna dispneja, oro/facijalni edem, generalizovana urtikarija, bol u grudima, edem (uglavnom periferni). U kliničkim studijama su prijavljene sledeće reakcije sa ≥ 1 % razlike u frekvenci javljanja u odnosu na placebo: vertigo, mučnina, bol u ekstremitetima, ošamućenost, depresija, dispneja. **Predoziranje:** Ne postoji specifični antidot za FORTEO. Terapija suspektnog predoziranja bi trebalo da uključuje privremeno prekidanje FORTEO terapije, praćenje serumskog kalcijuma i uvođenje odgovarajućih pomoćnih mera, kao što je hidratacija. **Rok upotrebe:** 2 godine. **Čuvanje:** Čuvati uvek u frižideru (2°C do 8°C). Posle upotrebe pen aplikator vratiti odmah u frižider. Ne zamrzavati. Pen sa uloškom čuvati najduže 28 dana posle prve upotrebe. Igla se mora uvek ukloniti pre odlaganja aplikatora.FORTEO ne treba koristiti ukoliko je rastvor zamućen, obojen ili sadrži vidljive čestice. **Nosilac dozvole:** Eli Lilly (Suisse) S.A., predstavništvo Beograd, Vladimira Popovića 38, 11070 Beograd, Srbija. **Broj dozvole:** 515-01-4647-10-001 od 10.06.2011. **Datum revizije teksta:** Septembar, 2014. **Lek se može izdavati samo uz lekarski recept.**

FORTEO™
teriparatid

STVARAJUĆI NOVU KOST POMAŽE U BORBI PROTIV NOVIH OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA

Reference: 1. Edwards, B. J. et al (2007) Prior Fractures Are Common in Patients With Subsequent Hip Fractures. Clinical Orthopaedics & Related Research, 461, 226-230. 2. Dell RM, Greene D, Williams K. Osteoporosis disease management: what every orthopeadic surgeon should know. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;9(suppl 6):79–86. 3. Jiang Y, et al. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932–41.

Za dodatne informacije pre prepisivanja leka, molimo Vas da pročitate kompletan Sažetak karakteristika leka Forteo, poslednja odobrena verzija, septembar 2014.

Predstavništvo Eli Lilly (Suisse) S.A. Vladimira Popovića 38, 11000 Beograd, Srbija, Tel: +381 11 655 0001, Fax: +381 11 712 0798

Samo za stručnu javnost

EEFRT00089a
approved 21.01.2015.
Odobrenje Alims: 515-08-00200-14-001, od 30.10.2014.

Lilly

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77
ACTA rheumatologica Belgradensia
glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov
God. 45. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):
Institut za reumatologiju, 1971- 124 strane - 29,5 cm
Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 400
Dizajn korica: Stevan Ćirović
Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement
ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia
COBISS.SR-ID 4587522