

Klinika za dječje bolesti Zagreb ♦ Klaićeva 16 ♦ 10000 Zagreb

REUMATSKE BOLESTI U DJECE - PER ASPERA AD ASTRA PEDIATRIC RHEUMATIC DISEASES - PER ASPERA AD ASTRA

Miroslav Harjaček

Sažetak

Dječja reumatologija je relativno mlada i dinamična subspecijalistička struka koja se bavi dijagnostikom i intradisciplinarnim liječenjem sistemskih i mišićnokoštanih bolesti koje nastaju kao posljedica poremećaja u regulaciji imunološkog sustava, a najčešće razultiraju razvojem autoimunosti ili autoinflamatorne reakcije te upalom. Postoje brojne razlike između djece i odraslih osoba koje boluju od reumatskih bolesti. Novija istraživanja pokazala su da se bolesti poput juvenilnog idiopatskog artritisa mogu ranije i preciznije dijagnosticirati korištenjem suvremenih

metoda molekularne biologije i efikasnije liječiti ranijom primjenom biološke terapije. S druge strane rano prepoznavanje različitih autoinflamatornih bolesti je ključno za adekvatnu terapiju tih vrlo složenih stanja. Dakle, samo je pitanje vremena kada će moderne dijagnostičke metode molekularne biologije poput genetskog čipa radi određivanja "profila" i biomarkera bolesnika postati dio rutinske prakse, a rana biološka terapija po modernim principima farmakogenomike, prilagođena za svakog bolesnika po-naosob, biti temelj svakodnevne kliničke prakse.

Ključne riječi

dječja reumatologija, juvenilni idiopatski artritis, autoinflamatorne bolesti, biološka terapija

Summary

Progress in the field of pediatric rheumatology has been extraordinary; subspecialty is accepted as essential, vital, indispensable and distinct from adult rheumatology. It is clear that arthritis in children is more heterogeneous than RA. Although there are similarities between the inflammatory arthritides occurring in adults and children, RA and JIA appear to be distinct phenotypically with exception for the older child with RF-positive polyarticular arthritis. Progress in molecular biology has enabled us to diagnose those children earlier, and treat them more ef-

ficaciously with variety of drugs and biologic agents. In recent years a new group of hereditary autoinflammatory disorders has emerged. These rare syndromes are characterized by recurrent episodes of seemingly unprovoked, intermittent inflammation. In the near future we will be able to distinguish various subtypes of autoimmune/autoinflammatory diseases earlier in the course, have a better understanding of the biomarkers and other prognostic factors, and most importantly treat them earlier with extended set of various new exciting drugs and biological therapy.

Key words

pediatric rheumatology, juvenile idiopathic arthritis, autoinflammatory diseases, biological therapy

Uvod

Dječja reumatologija je relativno mlada i dinamična subspecijalistička struka koja se bavi dijagnostikom i intradisciplinarnim liječenjem sistemskih i mišićnokoštanih bolesti koje nastaju kao posljedica poremećaja u regulaciji

imunološkog sustava, a najčešće razultiraju razvojem autoimunosti ili autoinflamatorne reakcije te upalom. Reumatske bolesti nisu tako rijetke i uključuju >150 različitih oboljenja mišićnokoštanog i imunološkog sustava djeteta.

Osobitosti reumatskih bolesti u djece

Postoje brojne razlike između djece i odraslih osoba koje boluju od reumatskih bolesti. Nezrelost imunološkog sustava, razvoj bolesti kod prirođenih imunodeficijencija i genetskih sindroma, rast i razvoj djeteta, specifična farmakokinetika i farmakodinamika lijekova, te

različiti prag tolerancije na bol samo su neke od važnijih razlika koje djecu ne čine samo "malim odraslim osobama" već zahtijevaju holistički i interdisciplinarni pristup u dijagnozi i liječenju. Bolesti poput gihta ili Takayasu arteritisa su iznimno rijetke u dječjoj dobi, a neke bole-

sti poput sistemskog lupusa eritematozusa (SLE) su puno teže ako se razvijaju u dječjoj dobi. Neosporno je da na smanjen rast, a nerijetko i odgođen nastup puberteta kod bolesnika s kroničnim upalnim bolestima poput JIA ili SLE utječu proupalni citokini bilo sistemski ili direktno na jezgre okoštavanja odnosno HPA/HPG osovinu (hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda/hipotalamus-hipofiza-gonade) (1). Djeca oboljela od JIA imaju specifični poremećaj rasta; bolesnici sa sistemskim oblikom JIA često imaju generalno smanjen rast, dok se kod bolesnika s oligoartikularnim JIA javlja lokalno pojačan rast kostiju koji u slučaju neadekvatnog liječenja nerijetko može rezultirati prijevremenim zatvaranjem zglobnih epifiza

i skraćenim ekstremitetom (2). Dokazano je da se kod bolesnika s teškim poremećajem rasta nalaze smanjenje vrijednosti IGF-1, a koje upućuju na rezistenciju na hormon rasta (3). Stoga i ne čudi da se je kod takve djece terapija rekombinantnim hormonom rasta pokazala vrlo uspješnom (4). Procjene znatno smanjene konačne visine (-2 standardne devijacije od normalnog) variraju od 11% svih bolesnika oboljelih od JIA do 41% bolesnika sa sistemskim oblikom JIA (4,5,6,7).

Gotovo je nemoguće opisati sve osobitosti, pa će u daljnjem tekstu biti govora samo o onim najčešćim bolestima ili osobitostima koje karakteriziraju djecu ili adolescente.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) obuhvaća skupinu kroničnih upalnih bolesti nepoznate etiologije koja zahvaća djecu prije 16. godine života. Prema novoj, široko prihvaćenoj klasifikaciji ILAR-a (International League Against Rheumatism) postoji sedam osnovnih

podskupina bolesti, različitih prema broju zahvaćenih zglobova i nastupu bolesti (8). Tijek bolesti je najčešće polifazičan, a vrlo mali broj bolesnika, s izuzetkom oligoartikularnog podtipa ulazi u remisiju nakon 5 godina od nastupa simptoma (9).

Tablica 1. Sličnosti i razlike između reumatoidnog artritisa (RA) i JIA (preuzeto promijenjeno iz 10,11,12)
Table 1. Similarities and differences between rheumatoid arthritis (RA) and JIA (adopted modified from 10,11,12)

Obilježje	RA	JIA
Klasifikacijski kriteriji	jedna bolest s različitim manifestacijama	fenotipski i genetski različiti podtipovi (ILAR)
Spol	žene > muškarci	djevojčice > dječaci; soJIA: jednako; ErA: češće dječaci
Prevalencija	10/1000	0,86/1000
Dob nastupa bolesti	peak između 4 i 5 dekade	peak između 2-5 godine; soJIA: bez peaka; ErA: peak između 10-12 godine
Pozitivna obiteljska anamneza RA ili JIA	česta	rijetka
Pozitivna obiteljska anamneza druge autoimune bolesti	česta	česta
Zahvaćenost oka	kerakokonjunktivitis sicca	asimptomatski prednji uveitis; ErA: simptomatski
Etnička raspodjeljnost	u svim populacijama	oligo: rijedak kod crnaca i Indijaca
HLA povezanost	HLA DRB1*0401,0404,0101 bijelci	oligo: HLA A2,DR5,DR8,DPB1*0201; ErA: HLA B27,DRB1*08; poli: HLA DR1,DR4
Zajednički epitop	aminokislina 67-74 treće hipervarijabilne regije	nema
Patofiziologija	TH1 uvjetovana bolest Deficit CD4+CD25+TREG [#]	TH1/ Deficit CD4+CD25+TREG
Autoantitijela	IgM RF čest; ANF rijedak; anti-CCP vrlo specifična, povezana s HLA DRB1*0401	IgM RF rijedak (poli: <10%); oligo: povećan rizik uveitisa ANF+; anti-CCP izrazito rijetka, osim kod RF+ poli bolesnika
Tijek bolesti	većina ima dugoročnu invalidnost	>50% ima dugoročnu invalidnost (poli>oligo)

soJIA - sistemski oblik JIA ErA - enezitis povezan s artritom TREG - T-regulatorni limfociti

Epidemiologija

Bolest nalazimo u svih rasa i na svim kontinentima, a najčešće se javlja između 1. i 3. godine života

i to češće u djevojčica nego u dječaka. JIA nije rijetka bolest, no nažalost u Hrvatskoj za sada nemamo točnih

podataka o njezinoj učestalosti. Prema podacima iz literature poznato je da kod 2,7-5,2% svih bolesnika s reumatoidnim artritisom bolest započinje u dječjoj dobi (13). Incidencija JIA varira ovisno o geografskom položaju i iznosi od 1,3-22,6 slučaja na 100 000 djece (14). U 0,8% bolesnika se bolest javlja i kod drugog djeteta u obitelji, a bolesnici s JIA imaju 4-14 puta veću smrtnost od zdrave djece (15,16). Nedavno objavljeni re-

Etiologija i patogeneza

Etiologija JIA nije u potpunosti razjašnjena, no poznato je da bolest može započeti nakon traume, stresa, virusnog ili bakterijskog infekta (npr. nakon preboljele Parvo B19 infekcije), te u sklopu imunodeficijencije (npr. selektivne IgA deficijencije) (18). Slično reumatoidnom artritisu, JIA je karakteriziran hiperplazijom sinoviocita, aktivacijom neutrofila, limfocitnim i makrofagnim upalnim infiltratima, prekomjernom ekspresijom proupalnih citokina (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-18), smanjenom ekspresijom TREG limfocita (T-regulatorne stanice-CD4+CD25+Foxp3+) odnosno protuupalnih citokina (IL-4, IL-10), poremećenom apoptozom upalnih i sinovijalnih stanica, pojačanom angiogenezom, te u kasnijim fazama bolesti progresivnim oštećenjem zglobne hrskavice i osteoporozom okolnih kostiju (19,20,21,22). Slično odraslim bolesnicima sinovijalna membrana pokazuje znakove limfoidne folikularne organizacije; limfocite koji proizvode IFN- γ (IPC) nalazimo upravo u tim folikulima i u blizini plazma stanica koje na površini imaju biljeg CD138, dok stanice koje proizvode TNF- α uglavnom nalazimo u površinskim slojevima sinovije (23,24). Regulatorne T limfocite (CD4+CD25+FOXP3/TREG) s naglašenom supresivnom funkcijom nalazimo u povećanom broju u sinovijalnoj tekućini, a interesantno je da kod bolesnika s perzistentnim oligoartikular-

ni JIA nalazimo TREG-limfocite kod kojih je povećana ekspresija FOXP3 gena (gena ključnog za razlikovanje i funkciju TREG-limfocita) u usporedbi s ekstenzivnim oligo JIA koji ima kasniji poliarтикуlarni tijek i puno lošiju prognozu (vidi dolje) (25,26,27). Neosporno je da je supresivna funkcija TREG-limfocita ključna za regulaciju poremećene imunološke reakcije kod svih oblika kroničnih sinovitisisa, ali je nejasno zašto kod određenih formi je njihova funkcija nedostatna za supresiju imunološke reakcije. Novije studije genske ekspresije, korištenjem DNA čipova ("microarray") pokazale su određene osobitosti aktivacije signalnih puteva karakterizirane smanjenom ekspresijom STAT-6 transkripcijskog faktora (ključan za diferencijaciju Th2 stanica), te pojačanu ekspresiju određenih pro-angiogenih faktora poput CXCL porodice kemokina kod bolesnika s poliarтикуlarnom formom JIA (28). Poznato je nadalje da se adekvatna supresivna aktivnost vraća nakon anti-TNF- α terapije, te da određeni specifični antigeni poput DnaJ fragmenta E. coli (protein toplinskog šoka - HSP) in vitro, u sinovijalnoj tekućini bolesnika s perzistentnim JIA, ali ne i kod bolesnika s ekstenzivnim oligo JIA, induciraju supresivnu aktivnost TREG-limfocita, FoxP3 ekspresiju i povećanu proizvodnju protuupalnog citokina IL-10 (11,12,25).

Oligoartikularan oblik JIA (perzistentni oligoarthritis)

To je najčešći oblik JIA kod kojeg su artritisom zahvaćena do četiri zgloba, a bolest traje najmanje šest tjedana. Bolest započinje postepeno ili naglo nakon minorne traume, najčešće na jednom zglobu koji je isprva samo bolan, da bi se poslije javili i ostali znakovi upale. Češći je u djevojčica (M:Ž odnos 4:10). Bolesnici ne odaju dojam bolesnog djeteta, a najteža komplikacija bolesti je prednji, asimptomatski uveitis koji se javlja u oko 50% bolesnika (10). Većina bolesnika ima zahvaćen samo jedan, obično koljenski zglob (monoartikularan artritis), dok po učestalosti slijede nožni i laktarni zglobovi. Visoki postotak djece je ANF pozitivan (~70%), a ta su djeca sklonija razvoju uveitisa (8,16). Bolest se liječi nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. naproksenom ili meloksikamom), dok je intraartikularna terapija triamcinolonom (heksacetonid!) vrlo uspješna (29). Ovaj oblik bolesti ima iznimno dobru

prognozu, s izuzetkom bolesnika koji posjeduju HLA-DQA1*0101, kod kojih je bolest progresivna i erozivna, no negativno korelira s razvojem uveitisa (18). Nedavno je pokazano da se spontana (?) remisija bolesti javlja u trenutku kada se kod bolesnika pojave specifični CD4+ T-limfociti koji na površini nose inhibitorski receptor CD30 usmjeren protiv ljudskog Hsp60. Takvi limfociti su onda podložniji apoptozi koja je značajno smanjena u kroničnim formi JIA, a u većim količinama proizvode i protuupalni citokin IL-10 (30,31). Interesantno je da pozitivan ANF može ustvari predstavljati potpuno novu, homogeniju skupinu bolesnika s JIA bez obzira na broj zahvaćenih zglobova, a koju karakterizira raniji nastup bolesti, asimetrični artritis, visoki rizik razvoja prednjeg uveitisa, te povezanost s DRB1*0801 (32). Kod određenih populacija, poput južnih azijata i afrikanaca, može kod djevojčica starije dobi biti zahva-

ćen samo zglob(ovi) kuka, uz isključen psorijatični artritis ili HLA-B27 pozitivnost. Taj očito specifični oblik

oligoartikularnog JIA ima vrlo agresivan tijek i uobičajno je rezistantan na terapiju (33).

Oligoartikularni oblik s poliartrikularnim tijekom bolesti (ekstenzivni oligoartritis)

Ovaj oblik započinje kao oligoartikularni, no nakon šest mjeseci bolesti zahvaćeno je 5 ili više zglobova. Slično perzistentnom oligoartritisu, češće obolijevaju djevojčice i to obično oko 4. godine života (8,16). Rizik razvoja uveitisa je sličan kao kod perzistentnog oligoartritisa (~30%), javlja se u ranijoj dobi i nedvojbeno je povezan s pozitivnim antinuklearnim faktorom. Uz prije spomenut HLA-DQA1*0101, bolesnici koji posjeduju određeni polimorfizam promotora gena za IL-1 antagonist (IL1RN*2) imaju izrazito progresivan i erozivan tijek bolesti i posljedično lošiju prognozu (34). Nerijetko

se u terapiji koriste i oralni steroidi kao tkzv. "brining" terapija, dok se terapija druge linije metotreksatom ili u nešto manjoj mjeri leflunamidom, u nekih bolesnika pokazala vrlo korisnom, no ne i kurativnom (35,36). Na nepovoljan ishod terapije metotreksatom bi mogao utjecati polimorfizam promotora gena (A1298C) za enzim metilentetrahidrofolatu reduktazu (MTHFR- glavni enzim odgovoran za metabolizam metotreksata) (37). Velika većina ovih bolesnika je do početka korištenja anticitokinske terapije (anti-TNF- α) dočekala odraslu dob s aktivnim artritisom i znatnom invalidnošću.

Poliartikularni, RF(-) oblik

Ovaj oblik bolesti obično započinje postepeno, općim lošim osjećanjem, zaostajanjem u rastu i subfebrilitetom. Javlja se u nešto kasnijoj dobi (~6,5 godina), također je češći u djevojčica, a od ukupnog broja bolesnika s JIA trećina pripada ovoj podskupini. Uz periferne zglobove (>5) često je zahvaćena vratna kralježnica, a nerijetko se u takvih bolesnika razvija progresivni, erozivni artritis (35). Kod ovih se bolesnika vrlo često nalazi HLA-DQA4/B4, a reumatski čvorići se nalaze iznimno rijetko (18). U slučaju zahvaćenosti kukova jedini adekvatni način procjene stupnja upale i posljedič-

ne oštećenosti hrskavice je MR s kontrastom (gadolinij) (38). Nerijetko se kod tih bolesnika previdi i zahvaćenost temporo-mandibularnih zglobova (TMJ), koji vrlo dobro reagiraju na intraartikularnu IA terapiju steroidima, a u slučaju neadekvatnog liječenja mogu uzrokovati značajne funkcionalne poremećaje i rezultirati mikrognatijom (39). Bolest zahtjeva agresivno liječenje i danas se u slučaju neuspjeha druge linije lijekova (npr. metotreksata) vrlo rano, već nakon 3 mjeseca prelazi na anti-TNF- α terapiju koja je otvorila nadu za poboljšanje kvalitete života i funkcionalnosti tih bolesnika (40).

Poliartikularni RF(+) oblik

Ovaj oblik bolesti je po svemu sličan reumatoidnom artritisu odrasle dobi i zahvaća više od 5 zglobova u prvih šest mjeseci trajanja. Najčešće su zahvaćeni koljenski i ručni zglobovi, te gležnjevi, a zahvaćenost malih zglobova ruku (MCP i PIP) najčešće prate i reumatoidni čvorići. Iako kuk u većine bolesnika oboli relativno kasno, koksitis je najčešći uzrok teškoj invalidnosti (16,35,38). Relativni rizik razvoja ovog oblika bolesti iznosi 2,8-7,2 u slučaju HLA-DR4 pozitivnosti, koji je prisutan u više od 50% bolesnika (18). Nedavno je pokazana povećana frekvencija anti-CCP antitijela kod grupe odraslih bolesnika sa dijagnozom poliartrikularnog JIA (prosječno trajanje bolesti od 6-36 god.) u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Interesantno je da su to bili uglavnom RF+ bolesnici s vrlo erozivnom bolešću (41,42,43). Današnji trend u liječenju, osim uobičajenih modaliteta terapije, uključuje izrazito ranu terapiju anti-TNF- α lijekovima koji za sada imaju izrazito pozitivne učinke kod tih najtežih bolesnika (40). Nakon godine dana anti-TNF- α terapije,

osim smirivanja simptoma bolesti javlja se i značajno regresija radioloških nalaza oštećenja kostiju i poboljšanja osteopenije/osteoporozе (44). Problem osteopenije/osteoporozе je značajan, bilo zbog aktivnosti bolesti ili jatrogene prirode, pa je sve veći broj bolesnika uz kalcij i vitamin D na per os ili parenteralnoj terapiji bisfosfonatima (21,45).

Kod najtežih i na terapiju rezistentnih bolesnika se u rijetkim, vrlo selektivnim slučajevima može primjeniti i autologna transplatacija koštane srži (ASCT) s vrlo obećavajućim rezultatima. U nedavno objavljenoj studiji kod tih najtežih bolesnika s refraktornim JIA je u 15/22 bolesnika došlo do značajnog poboljšanja ili kompletne remisije bolesti (46,47). Pretpostavlja se da do poboljšanja ili remisije dolazi radi obnavljanja klonova T-regulatornih stanica (CD4+CD25^{svijetlih} FoxP3+) koje vrše aktivnu supresiju sinovijalne upale, te prelazak autoreaktivnih, proupalnih TH1 limfocita (IFN-g+, t-bet+) u protuupalne TH2 limfocite (IL-10, GATA-3+) inducirajući imunološku toleranciju (48).

Psorijatični artritis

Pri postavljanju definitivne dijagnoze juvenilnog psorijatičnog artritisa koristimo se tzv. "Vankuver-

skim" kriterijima koji uključuju postojanje glavnih kriterija (artritis i tipični psorijatični osip) ili barem tri od

četiri sporedna kriterija (daktilitis, oniholiza ili udubljenja na noktima, psorijazi sličan osip, pozitivna obiteljska anamneza psorijaze u prvoj ili drugoj generaciji rođaka) uz postojanje artritisa (49). Većina tih bolesnika zadovoljava samo dva od četiri sporedna kriterija pa se kod njih najčešće radi o mogućem psorijatičnom artritisu, a nerijetko postoji preklapanje između tih bolesnika i RF (-) poliartrikularnog oblika JIA. Taj oblik bolesti obično počinje u ranijoj dobi, zahvaća pretežito dje-

vojčice, započinje daktilitisom i u >60% dolazi uz ANF pozitivnost. Kod pretežito muških bolesnika kod kojih se PsA javlja u adolescenciji bolest po svemu oponaša spondiloartropatije, a češće se kod njih javlja i tipični psorijatični osip (50). Interesantno je spomenuti da se kod odraslih bolesnika s bilo oligo ili poli PsA, sinovijalna histopatologija znatno razlikuje od RA, te po svemu slični na sinovijalnu patologiju koju nalazimo kod spondiloartropatija (51).

Artritis povezan s entezitisom (juvenilne spondiloartropatije)

Ova skupina bolesti uključuje nediferencirane juvenilne spodiloartropatije (ErA), juvenilni AS, dok artritis vezan uz upalnu bolest crijeva, Reiterov sindrom, te reaktivni artritis nisu sastavni dio ILAR-ove klasifikacije iako po svojim kliničkim i laboratorijskim obilježjima tu i pripadaju (52). Osnovne karakteristike ove skupine uključuju kasniji nastup bolesti (>8 godina) pretežito u dječaka (M:Ž=6:2), a uz asimetrični artritis velikih zglobova i entezitis (Ahilove tetive, infrapatelarni entezitis). Najveći broj bolesnika ima zahvaćene sakroilijakalne zglobove i/ili bol u lumbosakralnoj regiji (53,54,55), a nerijetko nalazimo i mikroskopske i/ili makroskopske upalne promjene na crijevu, iako gastrointestinalni simptomi mogu u potpunosti izostati (56). Pozitivna obiteljska anamneza spondiloartropatija je izrazito česta u HLA-B27 (ili u Hrvatskoj i HLA-B7) pozitivnih bolesnika. U nedavnoj studiji provedenoj na 74 bolesnika s dijagnozom JSpA iz Klinike za dječje bolesti Zagreb i 169 kontrolnih bolesnika nađeno je da bolesnici koji su HLA-B*0702 pozitivni imaju 2,61 puta veći relativni rizik razvoja juvenilnih spondiloartropatija, dok kod HLA-B* 2705 pozitivnih bolesnika on iznosi 5,69. Daleko najveći relativni rizik (26,83) razvoja JSpA je kod naših bolesnika imala kombinacija HLA-B7/27 alela i mikrosatelitnog alela D6S273-134 (tablica 2) (57).

Prednji uveitis kod juvenilnih spondiloartropatija, za razliku od JIA, započinje kao akutna bolest praćena crvenilom i pojačanim suzenjem oka. Juvenilni AS u dječjoj dobi ima dva različita tijeka; brzo progresivan koji se ne razlikuje od bolesti odraslih i blaži oblik ("genuini") koji se razvija izrazito sporo i ima odličnu prognozu (58).

Osim uobičajenih mikroorganizma (npr. Salmonella, Shigella), u dječjoj dobi reaktivni artritis uzrokuju i bakterije kao npr. Mycoplasma pneumoniae i Borellia burgdorferi (59,60). Prema definiciji, bolesnici s reaktivnim artritisom nakon 6 mjeseci nemaju više znakova bolesti (61), iako se u zadnje vrijeme sve više govori o kroničnom obliku ReA koji se ni po čemu ne razlikuje od JIA, osim što postoji dokazana etiologija bolesti najčešće enteropatogenim bakterijama (62). Upala sinovije kod JSpA je karakterizirana naglašenom hiperplazijom površnog sloja, izrazitom hipervaskularnošću i postojanjem upalnog infiltrata limfocita i makrofaga bez obzira na trajanje bolesti i faze kad je učinjena sinovijalna biopsija. Iako nesporno slične, JSpA se od odraslih SpA razlikuju već i u postojanju hiperplazije površnog sloja sinovije, nedostatkom RA-specifičnih citrulinarnih proteina i kompleksa HLA-DR4 i hrskavičnog glikoproteina 39263-275, kao i naglašenom infiltracijom CD163+ makrofaga koje nalazimo u patohistološkim preparatima odraslih bolesnika u vrlo malom broju. Interesantno je da se upravo na osnovu patohistoloških nalaza nije moglo razlikovati određene podskupine JSpA, te da postoji značajno preklapanje s ostalim podskupinama JIA, s izuzetkom nešto manje hipervaskularnosti kod poli JIA i izrazitijeg upalnog infiltrata kod oligo JIA (63). Juvenilne spondiloartropatije se liječe uobičajnom terapijom nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. indometacinom), a kao druga linija koriste se salazopirin, te u novije vrijeme i inhibitori TNF- α s odličnim rezultatima, bilo na klinički ili radiološki status bolesnika (64,65). Pri tome treba naglasiti da kod ove skupine bolesti bolesnike treba što ranije uključiti

u aktivnu fizikalnu terapiju, jer u protivnom rezultati terapije nisu optimalni. Noviji vidovi fizikalne terapije koji uključuju lasersku terapiju pokazali su se izrazito efikasnim u liječenju entezitisa (66). Suprotno dosadašnjim mišljenjima da je prognoza za ove bolesnike relativno dobra, u odnosu na oligo ili poli JIA, novije studije su pokazale suprotno. Nakon više

Tablica 2. Relativni rizik bolesnika s jSpA s obzirom na pojedine ili alele u kombinaciji
Table 2. The relative risk of jSpA patients conferred by selected alleles alone or in combination

Biljeg	Relativni rizik	Intervali pouzdanosti (95%)
B*07	2,61	1,40 - 4,87
B*27	5,69	2,93 - 11,06
D6S273-134	2,68	1,37 - 4,33
B*07; D6S273-134	2,72	1,34 - 5,53
B*27; D6S273-134	8,57	3,44 - 21,38
B*07/B*27	14,82	1,75 - 125,45
B*07/B*27; D6S273-134	26,83	- ¹

¹nije se moglo izračunati jer se ova kombinacija nalazi samo kod bolesnika, a ne i kod kontrola

od 20 godina od postavljanja dijagnoze samo 44% bolesnika je ušlo u remisiju, dok su loši prognostički faktori bili ženski spol, AS u roditelja, povišena sedimentacija, te zahvaćenost kuka i nožnog zgloba unutar prvih 6 mjeseci bolesti. Pozitivan HLA-DRB1*08 je također bio loš prognostički znak, dok je postojanje HLA-DPB1*02 bilo zaštitno (67). U usporedbi s odraslim bolesnicima djeca koja boluju od JSpA su nešto češće ženskog spola, imaju

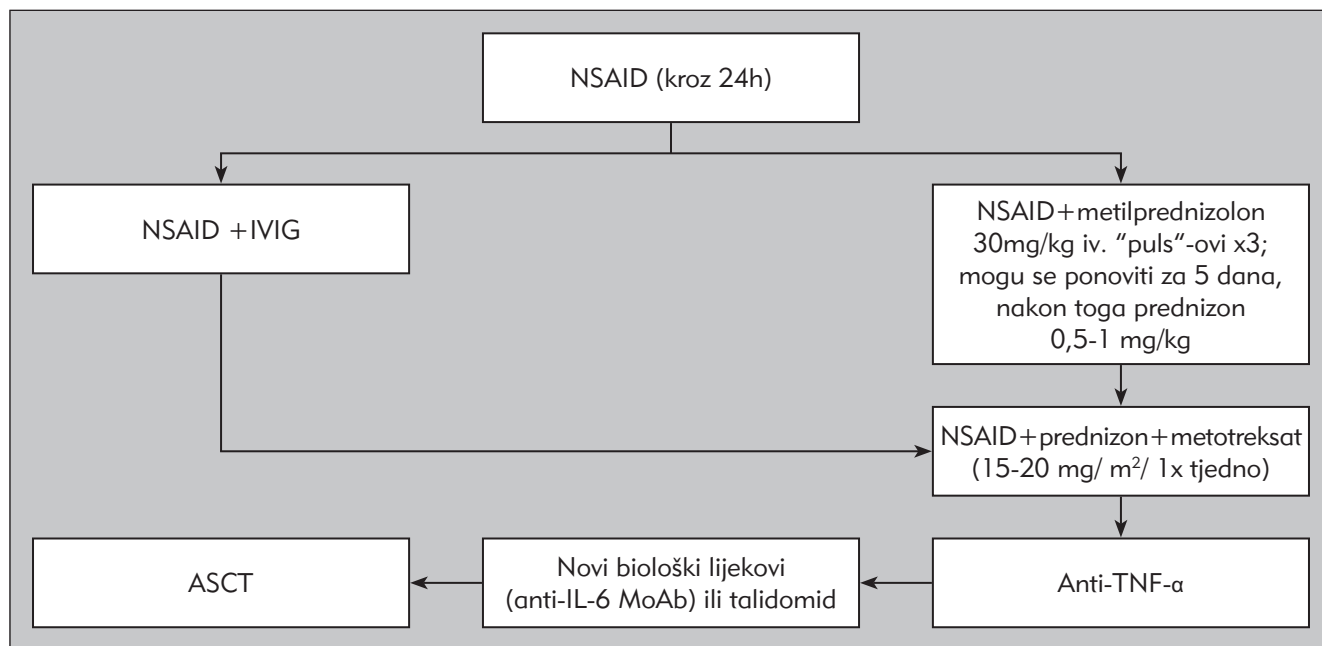
manje izražene radiološke promjene aksijalnog skeleta, češće zahvaćen kuk(ove) koji nerijetko zahtijevaju artroplastiku, ali i u konačnici sličnu prognozu (68). Na kraju treba naglasiti da niti jedna od postojećih klasifikacija JSpA, odnosno JIA, nije optimalna, te da je neophodno potrebna nova koja bi imala dovoljnu specifičnosti i osjetljivost da obuhvati sve bolesnika s ovim oblikom artritisa koji je najčešći u našim krajevima (69,70).

Sistemska oblik JIA (Stillova bolest)

Ovaj oblik bolesti susreće se u bilo kojoj dobi djetinjstva, podjednako često i kod dječaka i djevojčica, a poznat je i oblik bolesti koji se javlja u odraslih osoba. Bolest započinje karakterističnom visokom temperaturom intermitentnog tipa (do 39°C) s predvidivim jednodnevnim ili dvodnevnim "peakovima" temperature, uz brzi povrat na normalu (16). Za vrijeme trajanja povišene temperature javlja se i karakterističan makulozan, nepruritični osip praćen Kobnerovim fenomenom ili dermatografizmom. Prilikom nastupa bolesti artritisa najčešće nije prisutan, pa je za postavljanje moguće dijagnoze potrebno isključiti ostale uzroke sličnih simptoma (infekcije, malignitet), a uz trajanje temperature više od 2 tjedna potrebno je da uz osip bolesnik ima bilo generaliziranu limfadenopatiju, hepatosplenomegaliju ili poliserozitis. Artritis je obično poliartikularan i vrlo destruktivan (16). Ne postoji specifičan laboratorijski test za dijagnozu bolesti, no za praćenje aktivnosti bolesti može poslužiti određivanje d-dimera ili proteina S100A12 u serumu, čije se prvotno povišene vrijednosti normaliziraju tijekom uspješne terapije (71,72). Serumске vrijednosti IL-6, a ne i IL-1 ili TNF-α koreliraju s

nastupom temperature, a vrijednosti IL-6 su pouzdane u monitoriranju aktivnosti bolesti i broja trombocita. Bolest se češće javlja u bolesnika koji imaju pozitivan polimorfizam promotora gena za IL-6 (G/C polimorfizam na mjestu 174), a kod kojih je i inače nađena povećana proizvodnja IL-6 (73). Tijek bolesti varira, a u slučaju da se artritis ne javi prognoza je relativno dobra. Nedavno je pokazano da bolest može imati monociklički oblik s potpunom remisijom odnosno aktivnom bolešću kraćom od 24 mjeseca (42,2%), ili policikličnu bolest karakteriziranu razdobljima mirne i aktivne faze bolesti (6,6%), te perzistentnu bolest s aktivnom bolešću duže od 24 mjeseca (51,1%). Postojanje artritisa, temperatura, te povišene sedimentacije >26mm/h nakon 3 odnosno 6 mjeseci od nastupa bolesti bili su vrlo osjetljivi kriteriji za prepoznavanje policikličke odnosno perzistentne bolesti, te remisije bolesti (74). Već duže vrijeme se smatra da je sistemska oblik JIA po svemu drugačiji od ostalih podtipova JIA. Pomoću analize genetskih čipova ("microarray") dokazana je kod bolesnika s aktivnom bolešću ekspresija 286 gena od kojih ih je 86% bilo specifično za sistemska oblik JIA. Interleukin-6 je pronađen

Slika 1. Algoritam terapije sistemske oblika JIA (preuzeto promijenjeno iz 83)
Figure 1. Treatment algorithm for systemic juvenile idiopathic arthritis (adopted modified from 83)



NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi IVIG - intravenozni gamaglobulin ASCT - autologna transplantacija koštane srži

u monocitima i B limfocitima, IL-10 u monocitima, a SOCS3 (supresor signalnog puta citokina-3) u monocitima i T-limfocitima (75). Bolest se u ranim fazama liječi NSAID lijekovima, metotreksatom, pulsni dozama metilprednizolona (30 mg/kg/dan), a kasnije ovisno o dominantnim simptomima (vidi sliku 1). S obzirom da je poznato da je ovaj oblik bolesti direktno vezan uz proupalna svojstva citokina IL-6, ne čudi izrazito po-

voljan učinak terapije rekombinantnim, humaniziranim monoklinalnim antagonistom IL-6 receptora (tocilizumab) koji se trenutačno nalazi u velikom broju kliničkih pokusa (76,77). Također se kod pojedinih bolesnika vidi povoljan učinak i anti-IL-1 inhibitora (anakinra, riloncept), talidomida, te selektivnog stimulatora kostimulacijske molekule CTLA-4 (inhibitorna molekula na T limfocitima-abatacept) (78,79,80,81,82)

Sindrom aktivacije makrofaga (MAS)

Najčešće smrtna komplikacija sistemskog oblika JIA je MAS. MAS je rijedak, a karakterizira ga naglašena aktivacija makrofaga i pojava histiofagocitoze u limfnim čvorovima, jetri i koštanoj srži. MAS najčešće nastupa nakon preboljele blage virusne bolesti, primjene određenih NSAID-a, zlata, sulfasalazina, a od nedavno i etanercepta (84). Djeca su jako akutno bolesna, imaju hepatosplenomegaliju, limfadenopatiju, purpuru, krvarenje sluznica, a nerijetko i otkazivanje više organa. Glavne laboratorijske karakteristike, ove po život opasne komplikacije su pancitopenija, produženo protrombinsko i aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme, povišene vrijednosti razgradnih produkata fibrina, izrazito povišene vrijednosti feritina i hipertriglicerinemija. S obzirom da postoje određene sličnosti i podudarnosti sa sistemskim oblikom JIA, Ravelli i suradnici su razvili kriterije za razlikovanje te dvije slične bolesti. U slučaju

da bolesnici razviju dva od četiri kriterija, a koji uključuju krvarenja, simptome od strane CNS-a, trombocitopeniju, leukopeniju, povišene vrijednosti AST-a i niske vrijednosti fibrinogena, velika je vjerojatnost da razvijaju MAS (85). Iz kliničke prakse je također poznato da kod tih bolesnika dolazi do neobjašnjive normalizacije sedimentacije. Tijekom razvoja sindroma dolazi do prekomjerne upalne reakcije do koje dolazi zbog izrazite ekspanzije T-limfocita i hematocitofagnih makrofaga (86,87). Nedavne studije su pokazale da serumsko mjerenje vrijednosti solubilnih IL-2R (receptor za IL-2 na T limfocitima) i solublних CD163 (biljeg makrofaga) mogu pomoći u procjeni stupnja aktivacije T-limfocita i makrofaga, te ranijoj dijagnostici tih bolesnika (88). U liječenju se osim kortikosteroida neophodno uključuje i ciklosporin A, no u zadnje vrijeme se s uspjehom sve više koristi i etanercept (89).

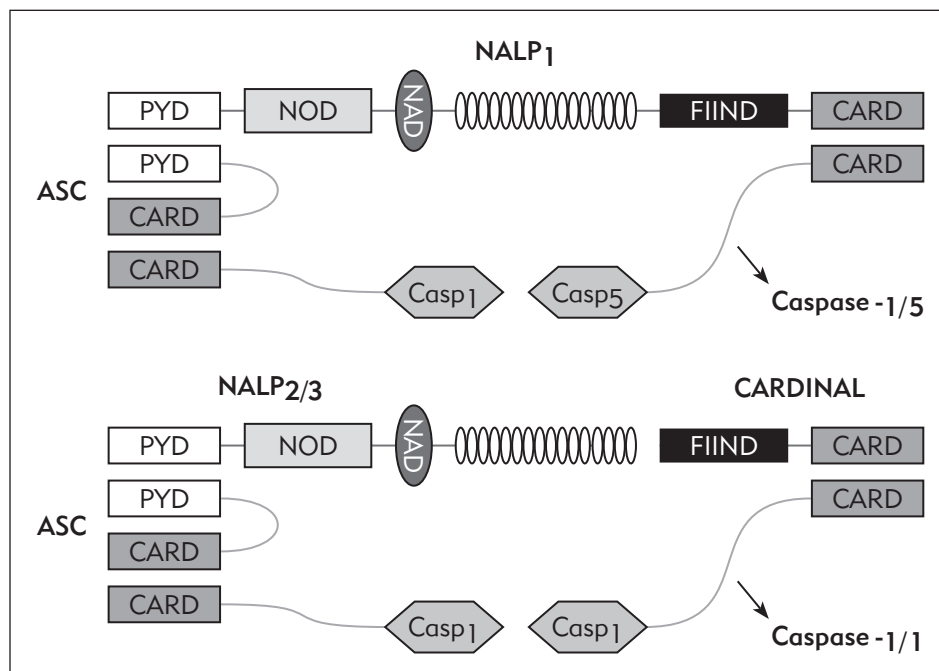
Autoinflamatorne bolesti-periodička febrilna stanja

U diferencijalnoj dijagnozi vrućice nepoznate etiologije (vrućica koja traje duže od 2 tjedna) osim infektivnih bolesti, maligniteta, te sistemskog oblika JIA

dolaze u obzir i periodička febrilna stanja među kojima je svakako najpoznatija obiteljska mediteranska groznica (FMF) (90,91). Tu skupinu bolesti možemo podijeliti na nasljedne monogenske, složene poligenske i autoinflamatorne bolesti kod kojih na tijek bolesti utječu mutacije poznatih autoinflamatornih gena (90,91,92). Zajednički nazivnik tim bolestima je pokretanje autoinflamatorne reakcije (nema specifičnih autoprotutijela i/ili autoagresivnih klonova T limfocita) odnosno aktivacija "inflammasoma" koje dovode do bilo lokalizirane ili sistemske upalne reakcije (93).

"Inflammasom" je citoplazmatski proteinski kompleks koji omogućava aktivaciju proupalnih kaspaza neophodnih za aktivaciju pro-IL-1 citokina i ključna je komponenta nespecifične imunosti (slika 2) (94,95).

Slika 2. Shematski prikaz "inflammasoma" NALP 1 i NALP 2/3 (preuzeto promijenjeno iz 94)
Figure 2. Schematic representation of NALP 1 and NALP2/3 inflammasome (modified from 94)



Tablica 3. Klinička i laboratorijska obilježja autoinflamatornih bolesti (preuzeto iz 91,98-112)
Table 3. Clinical and laboratory characteristics of the autoinflammatory diseases (adopted from 91,98-112)

Bolest	Klinička slika	Genetika	Terapija
Obiteljska mediteranska groznica (FMF)	monoartritis, peritotinitis, pleuritis, eritem, vrućica	AR, MEFV (pirin) M694V	kolhicin
Hiper IgD sind.	1 god. života, vrućica, afte, adenopatija, splenomeg.,	MVK mut. V3771 (mevalonat kinaza)	anakinra, etanarcept
Periodička febrilna stanja vezana uz TNFR (TRAPS) (Obiteljska Hibernijska groznica - Irska)	lokalizirana upala praćena crvenilom, bol u abdomenu, mijalgije, periorbitalni edem konjuktivitis, artralgija	AD, 12p13, mut. TNFRSF1A	etanarcept
Multisistemska bolest novorođenčeta NOMID (CINCA)	urtikarija, meningitis, vrućice, papiledema, HSM, erozije kriopirin hrskavice, >rast patele	AD, CIAS1, 1q 44	imunosupresivi, anakinra
Obiteljski autoinflamatorni sindrom vezan za hladnoću (FCAS)	otok zglobova, konjuktivitis, urtikarija na hladni podražaj	AD, CIAS1, kriopirin, 1q 44	imunosupresivi
Muckle-Wells sindrom (MWS)	progresivna senzorneuralna gluhoća, osip i sistemna amiloidoza	AD, CIAS1, kriopirin, 1q 44	imunosupresivi
PFAPA sindrome (Marshallov sindrom)	periodičke temperature, afte, faringitis, cervikalni adenitis, aseptički meningitis	?	imunosupresivi, tonzilektomija
Kronični, rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO)			
PAPA sindrom	piogeni artritis, pioderma gangrenosum, cistične akne	AD, 15q, PTSTPIP/, CD2-vezujući protein-1, (CD2BP1)	anakinra, infliksimab
Majeedov sindrom	periodičke temp., osteitis, dermatitis, diseritropoetična anemija, hepatosplenomegalija	18p; LPIN2	imunosupresivi
SAPHO sindrom	sinovitis, akne, palmoplantarna pustulosa, osteitis	?	pamidronate
Blau sindrom (Infantilna sarkoidoza)	artritis, uveitis, granulomatozni dermatitis	AD, 16 kr., NOD2 (CARD15)	infliksimab
Familijarna hematofagocitorna limfohistiocitoza (FHL)	vrućice, HSM, CNS, pancitopenija, sklonost infekcijama	9, 10 krom., perforin	imunosupresivi

Najvažniji proteini u "inflamatornom" pripadaju tzv. NALP proteinima kojih je u ljudi do danas opisano četrnaest (95). Kriopirin (CIAS1 ili NALP3) je ključan u nespecifičnoj imunološkoj reakciji na određene bakterije i služi kao stanični "senzor" za stres i opasnost (povišene vrijednosti APA, kristale mokraćne kiseline!), a mutacije ovog gena uzrokuju nekoliko autoinflamatornih bolesti. Nakon aktivacije niza proteina (ACS; Nod; FIIND, CARD) dolazi do konačne aktivacije i kaspaza-1 koja aktivira i potiče proizvodnju pro-upalnih citokina IL-1 i IL-18 (96,97) (tablica 3).

Nod 1 i Nod 2 spadaju u skupinu tzv. NLR proteina koji sudjeluju u nespecifičnoj imunološkoj obrani od pep-

tidoglikana (muramil dipeptide-MDP) određenih bakterija stimulirajući proizvodnju nitričnog oksida (NO) i antimikrobijalnih peptida (93). Mutacije u genima Nod1 i Nod2 nađene su kod čitavog niza kroničnih upalnih bolesti poput Crohnove bolesti, ili alergija i gore navedenih autoinflamatornih bolesti (90). Interesantno je napomenuti da se kod bolesnika koji imaju vitiligo i članova njihove uže obitelji češće javljaju autoimune (RA, SLE, štitnjača) i autoinflamatorne bolesti. Nedavna studija je pokazala da vjerojatan razlog tome leži u polimorfizmu promotora gena NALP1 na kromosomu 17p13, što direktno dovodi u vezu autoimune s autoinflamatornim bolestima i otvara niz novih pitanja za razumijevanje patofiziologije ovih bolesti (113).

Budućnost dječje reumatologije

Dječja reumatologija kao i cijelo područje kliničke imunologije nalazi se u vrlo uzbudljivoj razdoblju. Sva-

kim se danom dolazi do novih spoznaja o patofiziologiji, nasljeđivanju i liječenju ovih kroničnih i nerijetko teških

bolesti. U današnje vrijeme informatičke i molekularne (r)evolucije procijenjeno je da je poluvrijeme istine u kliničkom odlučivanju baziranom na dokazima (“evidence-based medicine”) 45 godina. U tom razdoblju dogme i opće prihvaćene teorije postaju ili obsolentne ili neistinite (114). Dakle, samo je pitanje vremena kada će moderne dijagnostičke metode molekularne biologije poput genet-

skog čipa radi određivanja “profila” i biomarkera bolesnika postati dio rutinske prakse, a rana biološka terapija po modernim principima farmakogenomike prilagođena za svakog bolesnika ponaosob. Neosporno je da će se time omogućiti pedijatrijskim bolesnicima bolja kvaliteta života, lakša integracija u normalni život svojih vršnjaka i bezbolnija tranzicija u odraslo razdoblje života.

Literatura

1. Di Comite G, Sabbadini MG, Corti A, Rove-re-Querini P, Manfredi AA. Conversation galante: How the immune and the neuroendocrine systems talk to each other. *Autoimmun Rev* (2007), doi:10.1016/j.autrev.2007.03.004
2. Simon S, Whiffen J, Shapiro F. Leg-length discrepancies in monoarticular and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:209-15.
3. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2006;45:11-19.
4. Simon D, Lucidarme N, Prieur A-M, Ruiz J-C, Czernichow P. Treatment of growth failure in juvenile chronic arthritis. *Horm Res* 2002;58(Suppl 1):28-32.
5. Zak M, Müller J, Karup Pedersen F. Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. *Horm Res* 1999;52:80-5.
6. Ahmed SF, Tucker P, Mushtaq T, Wallace AM, Williams DM, Hughes IA. Short-term effects on linear growth and bone turnover in children randomized to receive prednisolone or dexamethasone. *Clin Endocrinol* 2002;57:185-91.
7. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999;42:2330-4.
8. Petty RE, Southwood TR, Baum J. et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991.
9. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-3562.
10. Prahald S, Glass DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Res* 2002;4:303-310.
11. Massa M, Passalia M, Magni Manzoni S, Campanelli R, Ciardelli L, Puga Yung G, Kamphuis K, Pistorio A, Meli V, Sette A, Prakken B, Martini A, Albani S. Differential recognition of heat-shock protein dnaJ-derived epitopes by effector and Treg cells leads to modulation of inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1648-1657.
12. de Kleer I, Wedderburn LR, Taams LS. et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol* 2004;172:6435-43.
13. Packham JC and Hall MA Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002;41:1428-1435. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M. Nordic Study Group. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30.
14. Andersson Gäre B. Juvenile arthritis--who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:367-74.
15. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, Sibilia J. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33:1377-81.
16. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. U: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. IV ed. WB Saunders. 2001;214-321.
17. Harjaček M, Ruperto N, Ostojić J, Bukovac LT. The Croatian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheum* 2001;19:40-4.
18. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261-8.
19. Jarvis JN, Jiang K, Petty HR, Centola M. Neutrophils: the forgotten cell in JIA disease pathogenesis. *Pediatric Rheumatology* 2007;5:13.(<http://www.ped-rheum.com/content/5/1/13>).
20. Sullivan KA. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:335-357.
21. Harjaček M. Novosti u dječjoj reumatologiji. *Paediatr Croat* 2003;47:79-84.
22. Sullivan KA. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:335-357.
23. Gregorio AA, Gambini C, Gerloni V, Parafioriti A, Sormani MP, Gregorio S, De Marco G, Rossi F, Martini A, Gattorno BM. Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis correlates with ANA positi-

vity and plasma cells infiltration. *Rheumatology* 2007; 46:308-313.

24. Gattorno B M, Chicha L, Gregorio A, Ferlito F, Rossi F, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Martini A, Manz MG. Distinct expression pattern of IFN- and TNF- in juvenile idiopathic arthritis synovial tissue. *Rheumatology* 2007;46:657-665.

25. de Kleer I, Wedderburn LR, Taams LS. et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol* 2004; 172:6435-43.

26. Cao D, van VR, Klareskog L. et al. CD25brightCD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R335-46.

27. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F. et al. Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia. *J Exp Med* 2005; 201:1793-1803.

28. Barnes MG, Aronow BJ, Luyrink LK, Moroldo, MB, Pavlidis P, Passo MH, Grom AA, Hirsch R, Giannini, EH, Colbert RA, Glass DN, Thompson SD. Gene expression in juvenile arthritis and spondyloarthritis: pro-angiogenic ELR chemokine genes relate to course of arthritis. *Rheumatology* 2004;43:973-979 doi:10.1093/rheumatology/keh224

29. Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT, Eberhard BA. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetoni- de in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2507-12.

30. de Kleer IM, Kamphuis SM, Rijkers GT., Scholtens L, Gordon G, de Jager W, Häfner R, van de Zee R, van Eden W, Kuis W, Prakken BJ. The spontaneous remission of juvenile idiopathic arthritis is characterized by CD30+ T cells directed to human heat-shock protein 60 capable of producing the regulatory cytokine interleu- kin-10. *Arthritis Rheum* 2003;48:2001-2010.

31. Harjaček M, Diaz-Cano S, De Miguel M et al. Expression of galectin-1 and -3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1914-22.

32. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S. et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:826--32

33. Adib N, Owers KL, Witt JD, Owens CM, Woo P, Murray KJ. Isolated inflammatory coxitis associated with protrusio acetabuli: a new form of juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology* 2005;44:219-226.

34. Vencovsky J, Jarosova K, Ruzickova S. et al. Higher frequency of Allele 2 of the Interleukin-1 recep-

tor antagonist gene in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2387-91.

35. McCann LJ, Wedderburn LR and Hasson N. Juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis in Child* 2006;91: ep29-ep36; doi:10.1136/adc.2004.066050

36. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005;352:1655-66.

37. Schmeling H, Biber D, Heins S, Horneff G. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1832-1836.

38. Nistala K, Babar J, Johnson K, Campbell-Stokes P, Foster K, Ryder C, McDonagh JE. Clinical assessment and core outcome variables are poor predictors of hip arthritis diagnosed by MRI in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2007;46: 699-702.

39. Arabshahi B, Dewitt E M, Cahill AM, Kaye RD, Baskin KM, Towbin RB, Cron RQ. Utility of corticosteroid injection for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3563-3569.

40. Hashkes PJ, Laxer RL. Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA* 2005;294: 1671-1684.

41. Dewint P, Hoffman IEA, Rogge S, Joos R, Union A, Dehoorne J, Delanghe J, Veys EM, De Keyser F, Elewaut D. Effect of age on prevalence of anticitrullinated protein/peptide antibodies in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2006;45:204-208.

42. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2741-2749.

43. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-386.

44. Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005;44: 777-780.

45. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis- a practical approach to diagnosis and therapy. Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick HJ, Borte M. *Eur J Pediatr* 2007;166(8):775-84.

46. de Kleer IM, Brinkman DMC, Ferster A, Abinun M, Quartier P, van der Net J, ten Cate R, Wedder-

- burn LR, Horneff G, Oppermann J, Zintl F, Foster HE, Prieur AM. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1318-1326.
47. Brinkman DMC, de Kleer IM, ten Cate R, van Rossum MAJ, Bekkering WP, Fasth A, van Tol MJD, Kuis W, Wulffraat NM, Vossen JM. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: Long-term followup of a prospective clinical trial. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:2410-2421.
48. de Kleer I, Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, Albani S, Kuis W, Wulffraat N, Prakken B. Blood. Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network. *2006;15:1696-702.*
49. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DW, Wood B, Schroeder ML. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989;32:1007-13.
50. Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: a review of the literature. *Clin Dev Immunol* 2006;13:377-80.
51. Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, Cañete JD, Boots AM, Veys EM, De Keyser F, Kruithof E. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthritis more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7:R569-R580.
52. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 2002;29:869-74.
53. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G. et al The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
54. Cabral DA, Malleson PM, Petty RE. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1051-70.
55. Kasapçopur O, Demirli N, Ozdogan H, Apeylan M, Caliskan S, Sever L, Arisoy N. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2005;25:414-8.
56. Conti F, Borrelli O, Anania C, Marocchi E, Romeo EF, Paganelli M, Valesini G, Cucchiara S. Chronic intestinal inflammation and seronegative spondyloarthritis in children. *Dig Liver Dis* 2005;37:761-7.
57. Harjaček M, Margetić T, Kerhin-Brkljačić V, Martinez M, Grubić Z. HLA-B*27/HLA-B*07 in combination with D6S273-134 allele is associated with increased susceptibility to juvenile spondyloarthropathies (2007 - predano).
58. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Cassis N, Duarte C, Casarin J, Cifuentes M, Lino L. Genuine ankylosing spondylitis in children: A case-control study of patients with early definite disease according to adult-onset criteria. *J Rheumatol* 1996;23:2140-7.
59. Harjacek M, Ostojic J, Djakovic-Rode O. Juvenile spondyloarthritis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin Rheumatol* 2006;25:470-475.
60. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics* 1998;102:905-8.
61. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis. Role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum* 2002;46:319-27.
62. Saxena N, Misra R and Aggarwal A. Is the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis a form of chronic reactive arthritis? *Rheumatology* 2006;45:1129-113.
63. Kruithof E, Van den Bossche V, De Rycke L, Vandooren B, Joos R, Cañete JD, Tak PP, Boots AMH, Veys EM, Baeten D. Distinct synovial immunopathologic characteristics of juvenile-onset spondylarthritis and other forms of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54:2594-2604.
64. Gensler L, Davis JC. Recognition and treatment of juvenile-onset spondyloarthritis.
65. Se SML, Laxer RM, Babyn PS, Doria AS. Radiologic improvement of juvenile idiopathic arthritis-enthesitis-related arthritis following anti-tumor necrosis factor- α blockade with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:1186-1188.
66. Margetić T, Kelava T, Harjaček M. Povoljan učinak terapije laserom kod bolesnika s entezopatijama u sklopu juvenilne spondiloartropatije. *Zbornik radova VII pedijatrijskog kongresa, Osijek 2006. (Sažetak #182).*
67. Flatø B, Hoffmann-Vold A-M, Reiff A, Førrø O, Lien G, Vinje O. Long-Term Outcome and Prognostic Factors in Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3573-3582.
68. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TC, Weisman MH, Davis JC. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007 Jun 29 (doi:10.1136/ard.2007.072512).
69. Kasapçopur O, Demirli N, Özdoan H, Apeylan M, Çalikan S, Sever L, Arisoy N. Evaluation of cla-

ssification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies *Rheumatol Int* 2005;25:414-418.

70. Behrens EM, Beukelman T, Cron RQ Juvenile idiopathic arthritis classification criteria: loopholes and diagnosis software. *J Rheumatol* 2007;34:234.

71. Bloom B, Tucker LB, Miller LC, Schaller JG. Fibrin d-dimer as a marker of disease activity in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1620-5.

72. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 2004;50:1286-95.

73. DeBenedetti F, Meazza C, Oliveri M. et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818-4826.

74. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006;54:1595-1601.

75. Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, Paul M, Woo P. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1954-1965.

76. Yokota S, Miyama T, Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:818-825.

77. Woo P, Wilkinson N, Prieur A, Southwood T. et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1281-R1288.

78. Pascual V, Allantaz F, Arce E. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *JEM* 2005;201:1479-1486.

79. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J Pediatr* 2004;45:856-857.

80. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin-1 receptor agonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2071-2075.

81. Lovell D, Giannini E, Kimura Y. et al. Preliminary evidence for bioactivity of IL-1 Trap (rilona-

cept), a long acting IL-1 inhibitor in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006.

82. Lovell DJ, Ruperto N, Prieur A-M, Paz E, Rubio Pérez NE. et al. Assessment of Open Label Co-Stimulation Blockade with Abatacept in Children and Adolescents with Active Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00095173?order=16>. (citirano 28.8.2007)

83. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature Clin Pract* 2006;2:28-34.

84. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:401-403.

85. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A. et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604.

86. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:548-552.

87. Kounami S, Yoshiyama M, Nakayama K. et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Acta Haematol* 2005;113:124-129.

88. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT, Brunner HI, Griffin T, Graham TB, Sherry DD, Passo MH, Ramanan AV, Filipovich A, Grom AA. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:965-971.

89. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2120-4.

90. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Medicine* 2006;3:1242-1249.

91. Chitkara P, Stojanov S, Kastner DL. The Hereditary Autoinflammatory Syndromes. *Pediatr Inf Dis J* 2007;26:353-354.

92. Grateau G, Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;305:127-60.

93. Drenth JPH, van der Meer JWM. The Inflammasome - A Linebacker of Innate Defense. *NEJM* 2006;355:730-732

94. Lamkanfi M, Kanneganti TD, Franchi L, Núñez G. Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007;82:220-5.

95. Dinarello CA. Mutations in cryopyrin: Bypassing roadblocks in the caspase 1 inflammasome for in-

- terleukin-1beta secretion and disease activity. *Arthritis Rheum* 2007;56:2817-2822.
96. Faustin B, Lartigue L, Bruey JM. et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell* 2007;25:713-24.
97. Mariathasan, S, Weiss D, Newton K, McBride J, O'Rourke K. et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006;440:228-232. (doi:10.1038/nature04515).
98. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;185-90.
99. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR. et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatology* (Oxford) 2001;40:579-84.
100. Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM. et al. Hyper IgD (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002;130:484-8.
101. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44
102. Dode C, Le Du N, Cuisset L. et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002;70:1498-506.
103. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN. et al. Association of mutations in the NALP3 / CIAS1/ PY-PAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2445-52.
104. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M. et al. De Novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID). 2002;46:3340-8.
105. Goransdotter EK, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S. et al. Spectrum of perforin gene mutation in familial hemophagocytic lymphocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:590-7.
106. Dierselhuis MP, Frenke J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology* 2005;44:406-408.
107. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila P S, Luotone J, Ruuskanen O, Uhari M. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007;151:289-92.
108. Milman N, Andersen CB, Hansen A. et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS* 2006;114:912-9.
109. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE. et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Human Mol Gen* 2002;11:961-9.
110. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, Munnich A, Lyonnet S, Majeed HA, El-Shanti H. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005;42:551-7.
111. Al-Mosawi ZS, Al-Saad KK, Ijadi-Maghsoodi R, El-Shanti HI, Ferguson PJ. A splice site mutation confirms the role of LPIN2 in Majeed syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:960-4.
112. Kanazawa N. Clinical features of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis and associating CARD15/NOD2 gene mutations. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2007;30:123-32.
113. YJ, Mailloux CM, Katherine Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. NALP1 in Vitiligo-Associated Multiple Autoimmune Disease. *NEJM* 2007;356:1216-1225.
114. Poynard T, Munteanu M, Ratziu V, Benhamou Y, Di Martino V, Taieb J, Opolon P. Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem? *Ann Intern Med* 2002;136:888-95.