

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Poliartikularni artritis - prevencija hroničnih oštećenja zglobova
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - prevention of chronic joint damage

Dragana Lazarević

Klinika za dečje interne bolesti, Klinički Centar Niš, Niš, Srbija

Sažetak Poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) klinički definiše prisustvo artritisa u pet i više zglobova tokom prvih šest meseci bolesti. U zavisnosti od prisustva reumatoidnog faktora u serumu (RF), razlikujemo dve podgrupe: RF pozitivni i RF negativni poliartikularni JIA. Iako je klinička slika slična, međusobno se razlikuju po toku bolesti i u prognostičkom smislu. RF negativni poliartikularni JIA ima nešto sporije progresivan tok, za razliku od RF pozitivnog poliartikularnog JIA koji već na početku bolesti može dovesti do oštećenja i destrukcije zglobova, zbog čega je kod ovog podtipa neophodan agresivniji terapijski pristup. Poslednjih godina nova saznanja o etiopatogenezi JIA i napredak genetskog inženjeringa su omogućili razvoj i primenu najnovijih terapijskih sredstava što je svakako promenilo tok i ishod bolesti kod ovih pacijenata. Savremeni koncept lečenja ima za cilj da obezbedi dobar kvalitet života ovim pacijentima, da se aktivnost bolesti dovede pod kontrolu, da umanjí subjektivne tegobe, omogućí normalan rast i razvoj dece, očuva funkcionalnost zglobova i prevenira pojavu deformiteta, nastanak invalidnosti i radne nesposobnosti. Terapijski pristup u poliartikularnom JIA jeste strogo individualno prilagođen svakom bolesniku i zavisi od podtipa poliartikularnog JIA i prisustva loših prognostičkih faktora, te predstavlja kombinaciju primene antiinflamatornih i imunomodulatornih lekova uz neophodnost sprovođenja fizikalne terapije. Kako pacijenti sa poliartikularnim JIA imaju lošu prognozu bolesti treba ih lečiti što ranije i što agresivnije uključujući ranu primenu metotreksata i bioloških lekova, posebno ukoliko ne postignu adekvatan terapijski odgovor ili imaju gastričnu nepodnošljivost na metotreksat. Uvođenje biološke terapije i naša dosadašnja decenijska pozitivna iskustva ukazali su na visok stepen terapijske efikasnosti i bezbednosti kod najmlađih bolesnika, što je u skladu sa rezultatima drugih evropskih zemalja.

ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, poliartikularni artritis, terapija

Summary Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) is defined as arthritis affecting more than 5 joints in the first six months of the disease. According to the rheumatoid factor (RF) positivity we recognize RF positive JIA and RF negative JIA. Clinical presentation of these subtypes is similar, but they differ in clinical course and outcome. RF positive pJIA patients tend to have worse outcome than RF negative pJIA patients with early appearance of joint damage, why more aggressive treatment approach is needed. JIA etiopathogenesis novelties and genetic engineering improvement provided new treatment strategies which have resulted in better disease course and clinical outcome. The main goal of this new therapeutical approach is to ensure good quality of life, to reduce disease activity, to optimize children growth, preserve joint functional activity, prevent joint damage, as well as physical and working disability. Individualized treatment approach depends on pJIA subtype and presence of poor prognostic factors. It represents combination of anti-inflammatory and immunomodulatory drugs followed with continuous occupational treatment. pJIA patients require earlier and more aggressive treatment with methotrexate and biological treatment commencement, especially if there is not adequate response on methotrexate treatment. One decade positive experience with biological treatment at our department had shown therapy efficacy and safety in the youngest population, which is in concordance with finding among other European countries.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, treatment.

Uvod

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) po definiciji predstavlja pojavu hroničnog upalnog procesa jednog ili više zglobova koji traje najmanje 6

nedelja i javlja se kod deteta pre njegovog navršenog 16. rođendana (1, 2).

Predstavlja najčešće reumatološko oboljenje dečjeg uzrasta, od koga oboli svako hiljadito dete (3), ali prava incidenca bolesti još uvek nije poznata. U Evropi i Americi oboli 7 do 21 dece na 100 000 dece godišnje (4). JIA ne predstavlja jednu bolest već heterogenu grupu inflamatornih oboljenja, koje imaju specifičnu polnu, uzrastnu i genetsku predispoziciju, različite kliničke karakteristike, tok i prognozu bolesti. Internacionalna liga za borbu protiv reumatizma (ILAR) jasno definiše 7 različitih podtipova bolesti u zavisnosti od broja zahvaćenih zglobova u prvih šest meseci bolesti i prisutnih ekstraartikularnih manifestacija: sistemski artritis, oligoartritis (perzistentni i prošireni), poliartritis sa negativnim reumatoidnim faktorom (RF), poliartritis sa pozitivnim RF faktorom, psorijazni artritis, artritis sa entezitisima i nediferentovani artritis (5). Poznavanje pojedinačnih fenotipskih karakteristika, genetskih i seroloških specifičnosti svakog od JIA podtipa je omogućila razvoj specifičnih dijagnostičkih i terapijskih algoritama čime je izmenjen koncept lečenja, unapređen kvalitet života obolelih i prognoza ishoda bolesti.

Poliartikularni JIA definicija i klinička prezentacija bolesti

Poliartikularni JIA klinički karakteriše prisustvo artritisa u pet i više zglobova tokom prvih šest meseci bolesti, koji u zavisnosti od prisustva RF u serumu delimo na RF pozitivni i RF negativni poliarartikularni JIA. Češće se javlja u devojčica sa različitom uzrastnom distribucijom, s tim što se bolest sa RF negativnim poliartritisom javlja u mladim godinama života u 15-20% svih obolelih od JIA, za razliku od RF pozitivnog oblika koji se obično javlja u periodu adolescencije i to u svega 5 % dece obolele od JIA. Iako je klinička slika poliarartikularnog JIA slična, međusobno se razlikuju po toku bolesti i u prognostičkom smislu. Početak bolesti je postepen i obično počinje sa simetričnom pojavom artritisa koji najpre zahvata sitne zglobove šaka i stopala, ručja i skočnih zglobova uz prisustvo jutarnje ukočenosti i osećaja umora. Ne tako retko bude zahvaćen i cervikalni deo kičme, kao i temporomandibularni zglobovi koji vremenom daju karakterističan izgled vilice i nastanak mikrognatije. Vanzgobne manifestacije bolesti su retke. Tokom vremena u okviru RF negativnog poliarartikularnog JIA izdvojile su se dve grupe pacijenata sa različitim kliničkom prezentacijom bolesti u zavisnosti od

prisustva antinuklearnih antitela (ANA), koja ukazuju na moguć rizik nastanka ekstraartikularnih manifestacija bolesti. RF negativni poliartritis sa prisutnim ANA pozitivnim antitelima ima sličnu kliničku prezentaciju bolesti kao prošireni oligoartikularni JIA, koji se češće javlja u predškolskom uzrastu, karakteriše ga asimetrični zahvat zglobova i povećani rizik za nastanak uveitisa. Za razliku od ovog podtipa, RF negativni poliartritis sa negativnim ANA antitelima karakteriše pojava bolesti u školskom uzrastu sa simetričnim zahvatom zglobova i češćom pojavom artritisa zgloba kuka i ramena (6).

Tok i prognoza bolesti

Tok poliartritisa je intermitentan, sa periodima egzacerbacije i remisije. RF pozitivni poliartritis najviše nalikuje adultnom tipu reumatoidnog artritisa sa pojavom reumatoidnih čvorića, ranim nastankom erozivnih promena (7) i manjom verovatnoćom postizanja remisije (8). RF negativni poliarartikularni JIA ima nešto sporije progresivan tok, za razliku od RF pozitivnog poliartritisa, kod koga je zbog toga neophodan agresivniji terapijski pristup. Deca sa poliarartikularnim podtipom JIA predstavljaju terapijski izazov za pedijatrijskog reumatologa obzirom da prisutna kontinuirana aktivnosti bolesti usled refraktarnosti na primenjene terapijske mere dovodi do povećanog rizika nastanka oštećenja zglobova, lošeg funkcionalnog ishoda i lošeg kvaliteta života ovih pacijenata (9). Poslednjih godina nova saznanja o etiopatogenezi JIA i napredak genetskog inženjeringa su omogućili razvoj i primenu najnovijih terapijskih sredstava što je svakako promenilo tok i ishod bolesti kod ovih pacijenata. Savremeni koncept lečenja ima za cilj da obezbedi dobar kvalitet života ovim pacijentima, da se aktivnost bolesti dovede pod kontrolu, omogući normalan rast i razvoj dece, očuva funkcionalnost zglobova i prevenira pojava deformiteta, nastanak invalidnosti i radne nesposobnosti. Zbog toga je veoma bitno na vreme postaviti dijagnozu i što agresivnije započeti sa adekvatnom terapijom. To je potvrdilo istraživanje Fantinija i sar. (10) koji su pokazali da su erozije zglobova u dece sa JIA značajno manje ukoliko se ranije započne agresivnija terapija, kao i da odlaganje terapije smanjuje mogućnost postizanja remisije. Ranije se verovalo da JIA prestaje nakon puberteta, ali danas je opšte poznata činjenica da bolest ima hroničan karakter i da je aktivna bolest prisutna tokom celog života kod više od 50% dece i da samo 20% njih nema tegobe dve godine nakon prestanka terapije, dok samo 5% bude bez simptoma i tegoba nakon 5 godina od završetka

lečenja (11, 12). Ovi podaci jasno ukazuju zbog čega deca sa ovom bolešću moraju biti kontinuirano na terapiji, kao i neophodnost primene savremenog terapijskog pristupa kako bi se bolest kontrolisala i sprečilo trajno oštećenje zglobova. Obzirom da se radi o hroničnoj bolesti neophodna je kontinuirana edukacija pacijenata i roditelja, kao i stalna psihosocijalna podrška.

Savremeni algoritmi lečenja poliartikularnog JIA

Terapijski pristup u poliartikularnom podtipu JIA jeste strogo individualno prilagođen svakom bolesniku i zavisi od podtipa poliartikularnog JIA, prisustva loših prognostičkih faktora i stepena aktivnosti bolesti, te predstavlja kombinaciju primene antiinflamatornih i imunomodulatornih lekova uz neophodnost sprovođenja fizikalne terapije (3). Kako pacijenti sa poliartikularnim JIA već na početku bolesti mogu imati ranu pojavu erozivnih promena na zglobovima što ukazuje na loš prognostički tok bolesti, najnovije preporuke američkog koledža za reumatologiju (ACR) savetuju što agresivniji terapijski pristup, posebno ukoliko su udruženi sa prisustvom nekih od drugih loših prognostičkih faktora, poput RF i antitela na ciklični citrulizovni peptid (anti-CCP), prisustva artritisa cervikalne kičme i artritisa zgloba kuka. Savremeni koncept lečenja ovih pacijenata u tom slučaju podrazumeva što ranije uvođenje metotreksata, pa čak i bioloških lekova, posebno ukoliko ne postignu adekvatan terapijski odgovor ili imaju gastričnu nepodnošljivost na metotreksat (3, 13). Ukoliko nakon odgovarajućeg vremenskog perioda i dalje postoji aktivnost bolesti i nema adekvatnog terapijskog odgovora na primenu metotreksata u terapiju se uvodi jedan od anti TNF bioloških lekova. Blokada TNF- α se postiže upotrebom monoklonskih anti TNF antitela - adalimumaba (Humira) ili upotrebom solubilnog TNF receptora - etanercepta (Enbrel). Ukoliko nakon 4 meseca primene TNF- α inhibitora i dalje nema željenog kliničkog odgovora u terapiju se uvodi drugi anti TNF lek ili biološki lek sa drugačijim mehanizmom delovanja: tocilizumab (Actemra) koji svoje efekte ostvaruje blokiranjem interleukina 6 (IL 6) i koji je pokazao visoku terapijsku efikasnost u lečenju poliartikularnog JIA (14). Zahvaljujući velikom CARRA registru učinjen je pokušaj standardizacije i optimalizacije terapije poliartikularnog JIA, koji za razliku od ACR preporuka razlikuje tri različita terapijska pristupa u prvih godinu dana nakon postavljanja dijagnoze sa redukcijom i potpunom ustavom primene kortikosteroidne terapije tokom prvih 3 meseca lečenja (15). Prvi terapijski pristup najviše nalikuje ACR preporukama i indikuje

uvodjenje biološke terapije usled neefikasnosti primene lekova koji modifikuju tok bolesti (LMB). Drugi terapijski algoritam indikuje primenu kombinovane primene LMB i bioloških terapije već u toku prvih mesec dana lečenja, dok poslednji algoritam podrazumeva uvođenje biološke terapije odmah nakon postavljanje dijagnoze bolesti. Ukoliko primena anti TNF lekova i blokatora IL 6 ne dovede do željenog terapijskog odgovora CARRA registar indikuje i uvođenje CD 20 monoklonskog antitela - rituximaba (MabThera). U toku je veliki evropski projekat (SHARE) koji će biti značajan u procesu standardizacije terapije kod dece obolele od JIA, a čiji će rezultati istraživanja tek biti objavljeni (16).

Terapijska efikasnost i bezbednost primene biološke terapije

Naše decenijsko iskustvo upotrebe biološke terapije je ukazalo na visok stepen terapijske efikasnosti i bezbednosti kod najmlađih bolesnika, što je u skladu sa rezultatima drugih evropskih zemalja. Naime, Nemci i Danci su dokazali da se pozitivan efekat biološke terapije održavao dve godine nakon primene terapije, posebno ukoliko su se biološki lekovi primenjivali u kombinaciji sa metotreksatom (17, 18). Na slične rezultate su ukazali podaci ReACCh-Out kanadskog registra (8) gde su bolesnici nakon 2 godine zbog postizanja inaktivne bolesti mogli da prekinu lečenje biološkom terapijom. Na efikasnost lečenja biološkim lekovima su ukazali i podaci iz BIKER registra (19).

Zaključak

Nova saznanja u oblasti genetskog inženjeringa, poznavanje toka bolesti i prisustva loših prognostičkih faktora omogućili su individualizaciju terapije i ukazali na potrebu agresivnijeg terapijskog pristupa lečenja poliartikularnog JIA radi postizanja kontrole aktivnosti bolesti. Poštovanje najnovijih terapijskih algoritama dovodi do sprečavanja zglobnih oštećenja i nastanka funkcionalnog deficita, radne nesposobnosti i invaliditeta što svakako omogućava bolji kvalitet života naših pacijenata i njihovih porodica.

Literatura

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31(2):390-2.

2. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995;22(8):1566-9.
3. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011;63(4):465-82.
4. La Torre F, Cattalini M, Teruzzi B, Meini A, Moramarco F, Iannone F. Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series. *BMC Res Notes.* 2014;7:316.
5. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998;25(10):1991-4.
6. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol.* 2014;6:379-93.
7. van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, ten Cate R, Zwinderman AH, de Jong B, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):825-8.
8. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1854-60.
9. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford, England).* 2010;49(1):116-22.
10. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol.* 2003;30(3):579-84.
11. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(11):2290-4.
12. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford, England).* 2002;41(12):1428-35.
13. Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(5):505-10.
14. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-7.
15. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1063-72.
16. Wulffraat NM, Vastert B. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 ;15;11(1):5.
17. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):519-25.
18. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):635-41.
19. Horneff G, Minden K, Foeldvari I, Onken N, Windschall D, Hospach A, et al. [Current news from the BIKER register]. *Zeitschrift fur Rheumatologie.* 2014;73(10):897-906.

Primljeno/Received: 4.2.2017.

Prihvaćeno/Accepted:25.2.2017.

Correspondance to:

Dr.sci.med Dragana Lazarević
Bulevar dr Zorana Djindjića 48, 18 000 Niš
tel:062553501
fax:0184534654
email:lazarevic.gaga@gmail.com
