

A C T A

**RHEUMATOLOGICA**

**BELGRADENSIA**

.....

Godište 36 \* Broj 1-2 \* 2006  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

## **ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA**

Vlasnik i izdavač časopisa Institut za reumatologiju u Beogradu

### **GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK**

prof. dr Nemanja Damjanov

### **POMOĆNICI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA**

ass. dr Goran Radunović  
mr sci. dr Slavica Prodanović  
mr sci. dr Predrag Ostojić

### **Tehnički urednik**

Gordana Ristanović

### **UREĐIVAČKI ODBOR**

prim.dr M. Budimir (Beograd), prof. dr B. Bobić (Novi Sad), NS. dr sci S. Branković (Beograd), ass dr M. Bukilica (Beograd), prof. dr H. Vlajinac (Beograd), doc. dr N.Vujasinović-Stupar (Beograd), prof. dr M. Dimitrijević (Beograd), prof. dr A.Dimić (Niška Banja), prof. dr M. Drezgić (Beograd), NS prim.dr sci Đ. Kerimović - Morina (Beograd), NS prim. dr Vladimir Mirčetić, prof. dr V. Mladenović (Beograd), prof. dr M. Mostarica (Beograd), prof. dr R. Petrović (Beograd), prof. dr N. Pilipović, (Beograd), prof. dr M. Popović (Beograd), doc. dr M. Radak - Perović (Beograd), prim. dr M. Roganović (Beograd), prof. dr A. Stanković (Niška Banja), prof. dr R. Stojanović (Beograd)

### **ADRESA UREDNIŠTVA**

Acta rheumatologica Belgradensia,  
Institut za reumatologiju  
Resavka 69, Beograd, 11000

U finansiranju časopisa učestvuje Ministarstvo zdravlja Republike Srbije  
i Institut za reumatologiju, Beograd

# SADRŽAJ

## ORIGINALNI ČLANCI

- Vlastimir Mladenović*  
REITEROVA BOLEST (REAKTIVNI ARTRITIS) KOD ŽENA ..... 5
- Vera Milić, Nada Pilipović, Đunajdar Kerimović-Morina, Mirjana Zlatković-Švenda*  
UČESTALOST NEFROLITIJAZE I NJENA POVEZANOST SA ARTRITISOM I TOFUSIMA  
KOD BOLESNIKA SA PRIMARNIM GIHTOM ..... 15
- Snežana Tomašević-Todorović, Slobodan Branković*  
PROCENA PSIHOLOŠKOG STANJA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM  
ARTRITISOM..... 25

## AKTUELNI PROBLEMI

- Vladimir Mirčetić, Ljiljana Srejić*  
ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA U SISTEMSKOJ SKLEROZI ..... 35
- Gordana Suvajac, Ljudmila Stojanović, Svetislav Milenković*  
PROMENE NA OKU U ANTIFOSFOLIPIDNOM SINDROMU ..... 41
- Gordana Sušić*  
PROCENA STEPENA AKTIVNOSTI I OŠTEĆENJA U JUVENILNOM  
DERMATOMIOZITISU..... 51
- Marija Terek, Danijel Marčetić*  
FIZIKALNA TERAPIJA I REHABILITACIJA BOLESNIKA SA SISTEMSKOM  
SKLEROZOM ..... 57

## XXXII REPUBLIČKO SAVETOVANJE O DEČJIM REUMATSKIM BOLESTIMA MEDIKAMENTNO LEČENJE ZAPALJENSKIH REUMATSKIH BOLESTI DECE I NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA

- Jelena Vojinović*  
GLIKOKORTIKOIDI U LEČENJU REUMATSKIH BOLESTI DECE ..... 65

# CONTENTS

## ORIGINAL PAPERS

*Vlastimir Mladenović*  
REITER'S DISEASE (REACTIVE ARTHRITIS) IN WOMEN ..... 5

*Vera Milić, Nada Pilipović, Đunajdar Kerimović-Morina, Mirjana Zlatković-Švenda*  
THE FREQUENCY NEPHROLITHIASIS AND RELATIONSHIP WITH ARTHRITIS  
AND TOPHI ON PATIENTS WITH PRIMARY GOUT..... 15

*Snežana Tomašević-Todorović, Slobodan Branković*  
EVALUATION OF PSYCHOLOGICAL CONDITIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID  
ARTHRITIS .....25

## CURRENT PROBLEM

*Vladimir Mirčetić, Ljiljana Srejić*  
ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS ..... 35

*Gordana Suvajac, Ljudmila Stojanović, Svetislav Milenković*  
OCULAR CHANGES ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME..... 41

*Gordana Sušić*  
ASSESSMENT OF THE DISEASE ACTIVITY AND DAMAGE IN JUVENILE  
DERMATOMYOSITIS..... 51

*Marija Terek, Danijel Marčetić*  
PHYSICAL THERAPY AND REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH SYSTEMIC  
SCLEROSIS ..... 57

## XXXII NATIONAL MEETING ON RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN MEDICATION USE IN PEDIATRIC RHEUMATIC DISEASES AND ADVERSE EVENTS

*Jelena Vojinović*  
CORTICOSTEROID TREATMENT IN RHEUMATIC DISEASES OF CHILDHOOD ... 65

## REITEROVA BOLEST (REAKTIVNI ARTRITIS) KOD ŽENA

VLASTIMIR MLADENović, ĐUNAJDAR KERIMović-MORINA

*KRATAK SADRŽAJ: Upoređivane su kliničke, radiološke i imunogenetske odlike Reiterove bolesti kod 100 žena i 822 muškarca (m : ž = 8 : 1), lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu u periodu 1966–2005. godine. Kod žena su nađene sledeće značajne razlike : oko 8 puta ređa pojava bolesti i češće enteropatijski oblik bolesti i početak bolesti u starijem dobu (posle 40. godine života). Veća učestalost sakroilitisa, hroničnog artritisa i spondilitisa kod muškaraca može biti posledica kraćeg praćenja toka bolesti, ali i odlika same bolesti kod žena, a veća učestalost mukokutanih promena uključenja circinatnog balanitisa. Učestalost keratodermije i stomatitisa bila je podjednaka kod oba pola. Nije bilo razlike između polova u odnosu na vrstu (mono-, oligo- ili poliartritis), lokalizaciju artritisa (donji ekstremiteti: kolenski, skočni i metatarzofalangni zglobovi) i njegovog trajanja i nalaza antigena HLA-B27.*

*Ključne reči: Reiterova bolest, reaktivni artritis, žene.*  
ACTA RHEUM BELGRAD 2006; 36(1-2):5-13

Reiterova bolest (RB) ili reaktivni artritis (ReA) je artritis koji se javlja posle akutne urogenitalne (uretritis, cervicitis) ili intestinalne infekcije (akutni enterokolitis različite prirode). Kod oko 50% bolesnika postoje i druge karakteristične manifestacije bolesti: konjunktivitis (akutni prednji uveitis) i/ili mukokutane promene (circinatni balanitis, stomatitis, keratodermija) (1, 2, 13). Kod 25-30% bolesnika RB(ReA) se ispoljava samo kliničkim manifestacijama oboljenja lokomotornog sistema (artritis perifernih zglobova, sakroilijačni artritis, entezitis, daktilitis) (3, 4).

Ne postoji saglasnost o učestalosti (prevalenciji) RB(ReA) kod žena. Smatralo se da je bolest retka kod žena – i 35-50 puta (5, 6), najčešće oko 10 puta (7-9) ređa nego kod muškaraca – ali i da se podjednako često javlja kod oba pola (10-13). Ovako velike razlike u stavovima o učestalosti RB kod žena posledica su:

- ubeđenja da je bolest retka kod žena;
- zahteva da se dijagnoza kod žena postavlja sa trijasom (artritis, uretritis/cervicitis, konjunktivitis);
- poteškoća oko identifikacije urogenitalnog oboljenja kod žena, koje je često oligo- ili asimptomatsko;
- pogrešne dijagnoze (reumatoidni artritis!).

Jedan od razloga je i analiza različitih grupa bolesnika: vojničke populacije (14, 15), bolesnici ambulante za venerične bolesti (16), bolesnici sa enteropatijskim oblikom bolesti (tabela 1).

**Tabela 1.**  
Učestalost RB(ReA) kod žena

Autori, god.	Broj bolesnika sa RB (ReA)	Broj (%) žena	Primedbe
<b>a) Urogenitalni oblik</b>			
Fowler i Knight, 1956 (6)	75	2 (2.7)	85% urogen. oblik
Oates i Csonka, 1959 (5)	213	4 (1.9)	
Mladenović, 1974 (8)	120	9 (7.5)	
Schilling, 1977 (17)	147	5 (3.4)	
Amor, 1977 (18)	155	7 (4.5)	
Csonka, 1979 (16)	410	10 (2.4)	
Keat i sar. , 1979 (19)	57	5 (8.8)	88% urogen. oblik
Fox i sar. , 1979 (9)	131	19 (14.5)	
Leirisalo i sar. , 1982 (20)	160	8 (5.0)	
Sideljnikova, 1991 (21)	180	12 (6.7)	82% urogen. oblik
Pavlica i sar. , 1997 (27)	187*	11 (5.9)	
<b>b) Enteropatijski oblik</b>			
Young i Mc Ewen, 1947 (22)	14	1 (7.0)	Bacil. dizenterija
Paronen, 1948 (7)	344*	34 (9.9)	
Calin, 1979 (10)	286**	164 (57.3)	Jersinioza
Leirisalo i sar. , 1982 (20)	144	75 (52.1)	
Mladenović, 1987 (23)	29**	10 (34.5)	Campylobacter
Sideljnikova, 1991 (21)	220	84 (38.2)	
Glennås i sar. , 1994 (24)	27	10 (37.0)	Salmoneloza
Leirisalo i sar. , 1997 (25)	63	28 (44.4)	
Hannu i sar. , 2004 (26)	11	8 (72.7)	Campylobacter

\* Pretežno vojnička populacija \*\* Sakupljeni iz literature

U literaturi nema mnogo podataka o eventualnim razlikama RB(ReA) muškaraca i žena. Navodi se da se bolest ispoljava na isti način kod oba pola (5, 27) ili da su kod žena češće zahvaćeni zglobovi gornjih ekstremiteta (12) i da se ređe nalazi antigen HLA-B27 (12, 28). Cilj rada je da se na većem broju žena sa RB, poređenjem sa bolešću kod muškaraca, analizom kliničkih i laboratorijskih nalaza, utvrdi da li postoje razlike u ispoljavanju bolesti kod oba pola.

### Naši bolesnici

U Institututu za reumatologiju u Beogradu u periodu 1966-2005 godine lečeno je 922 bolesnika sa Reiterovom bolešću ili reaktivnim artritismom: 822 muškog i 100 (10, 8) ženskog pola (odnos 8: 1). Njihova starost u početku bolesti prikazana je u tabeli 2. U dobu između 20 i 39 godina bolest je počela kod 75% muškaraca, a kod 47% žena ( $p < 0,001$ ) a u dobu iznad 40. godine kod 14% muškaraca i 31% žena ( $p < 0,001$ ), što znači da je bolest kod žena počinjala u starijem dobu.

**Tabela 2.**  
*Starost bolesnika u početku bolesti*

Godine	- 15	16-19	20-29	30-39	40-49	50-59	> 60	Ukupno
Žene*	10	12	24	23	24	6	1	100
Muškarci	6	82(10%)	401(49%)	215(26%)	97(12%)	20(2%)	1	822

\* Broj bolesnika predstavlja i procenat bolesnika

Akutni ili subakutni oblik bolesti bio je ispoljen kod 66% muškaraca i 81% žena ( $p < 0,001$ ), recidivirajući oblik kod 24% i 14% ( $p < 0,01$ ) i hronični oblik bolesti kod 10% muškaraca i 5% žena. Manji procenat recidivirajućeg artritisa kod žena posledica je kraćeg praćenja žena posle prvog ataka: 81% njih je praćen do godinu dana.

Gotovo svi bolesnici su imali artritis perifernih zglobova i većina njih (naročito muškaraca) uretritis. U tabeli 3 prikazana je učestalost najznačajnijih simptoma i znakova bolesti.

**Tabela 3.**  
*Prevalencija najznačajnijih simptoma i znakova Reiterove bolesti kod žena i muškaraca*

Simptom ili znak	Žene (n=100)	Muškarci (n=822)	p< (t-test)
	Broj (procenat) bolesnika		
Artritis	100*	820 (100)	
Uretritis (cervicitis)	56	657 (80)	0,001
Bol u peti	40	434 (53)	0,02
Bol u krstima	38	409 (50)	0,02
Konjunktivitis	39	289 (35)	NZ**
Sakroilijačni artritis (Ro)	16	234 (28)	0,005
Mukokutane promene	16	256 (31)	0,001
- circinatni balanitis	-	157 (19)	
- keratodermija	9	103 (12)	NZ
- stomatitis	8	36 (4)	
Daktilitis	32	204 (25)	NZ
Enterokolitis	38	189 (23)	0,005
Akutni prednji uveitis	10	103 (13)	NZ
Hronični artritis	5	81 (10)	0,05
Spondilitis	2	53 (6)	0,02

\*Broj bolesnika u ovoj koloni označava i procenat bolesnika!

\*\*Razlika nije statistički značajna

Kod muškaraca je bila veća prevalencija uretritisa, sakroilijačnog artritisa, mukokutanih promena (zbog balanitisa!), hroničnog artritisa i spondilitisa, a kod žena veća prevalencija akutnog enterokolitisa.

U tabeli 4. su pokazana klinička ispoljavanja bolesti u odnosu na broj znakova bolesti (urogenitalne promene, artritis, očne i mukokutane promene) i vrste artritisa u odnosu na broj zahvaćenih zglobova (mono-, oligo-, poliartritis). Nije bilo značajne razlike u načinu ispoljavanja bolesti. Kod muškaraca najčešći znaci bolesti bili su uretritis i artritis (47%), kod žena cervicitis (vaginitis) i artritis (57%). Češćem nalazu tetrade kod muškaraca doprineo je balanitis.

**Tabela 4.**

*Način ispoljavanja bolesti (2 znaka, trijas, tetrada) i broj zahvaćenih zglobova*

	Žene (n=100)	Muškarci (n=822)
	Broj (procenat) bolesnika	
Dva znaka bolesti	57*	385 (47)
Tri znaka bolesti	41	334 (41)
Četiri znaka bolesti	2	103 (13)
Monoartritis	11	82 (10)
Oligoartritis	64	584 (71)
Poliartritis	25	154 (19)

\* Broj bolesnika u ovoj koloni je i procenat bolesnika!

Nije bilo značajne razlike ni u broju zahvaćenih zglobova: češći nalaz poliartritisa kod žena nije statistički značajan. U tabeli 5 navedena je učestalost lokalizacija artritisa kod žena i muškaraca.

**Tabela 5.**

*Lokalizacija artritisa i njihova učestalost kod žena i muškaraca*

Lokalizacija artritisa (zglob)	Žene (n=100)	Muškarci (n=822)
	Broj (procenat) bolesnika	
Kolenski	71* /45/**	534 /324/ (65)
Skočni	53 /24/	421 /258/ (51)
Metatarzofalangni	48 /21/	390 /255/ (47)
Radiokarpalni	23 /14/	176 /130/ (21)
Metakarpofalangni	16 /10/	143 /113/ (17)
Proksimalni interfalangni šaka	8	93 /80/ (11)
Lakatni	6	62 /50/ (7)
Rameni	2	51 /37/ (6)
Tarzalni	4	48 /39/ (6)
Koksofemoralni	1	9 /6/ (1)

\* Broj bolesnika u ovoj koloni označava i procenat bolesnika !

\*\* U / / je broj bolesnika sa jednostranom lokalizacijom

Lokalizacija artritisa perifernih zglobova bila je podjednaka kod oba pola i kod više od polovine bolesnika najčešće su bili zahvaćeni donji ekstremiteti: kolenski, skočni i metatarzofalangni zglobovi. Jednostrana lokalizacija je nađena kod 45% žena i 65% muškaraca. Sakroilijačni artritis, hronični artritis i spondilitis su nađeni češće kod muškaraca.

Dužina trajanja artritisa bila je poznata za 547 epizoda artritisa (prvog ataka ili recidiva): 38 epizoda kod žena i 509 kod muškaraca. Artritis je do 3 meseca trajao kod 39% žena i 33% muškaraca, od 4 do 6 meseci kod 45% žena i 38% muškaraca, od 7 do 9 meseci kod 11% žena i 13% muškaraca i duže od 9 meseci kod 5% žena i 17% muškaraca.

IgM reumatoidni faktor je nađen kod 2% muškaraca i 1% žena. Antigen HLA-B27 je otkriven kod 90% muškaraca (n=451) i kod 89% žena (n=46). U ostalim laboratorijskim nalazima (krvna slika, pregled urina, biohemijski pregledi) nije bilo razlike između oba pola. Detaljnija istraživanja etiologije uvodne urogenitalne ili gastrointestinalne infekcije nisu rađena.

## DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Prevalencija Reiterove bolesti kod žena zavisi od analizirane grupe bolesnike: kod onih sa urogenitalnim oblikom žene čine manje od 10% (5, 6, 16, 20, 21) a kod enteropatijskog oblika 40-50% bolesnika sa RB(ReA) (10, 20, 21, 25). U grupama bolesnika vojničke populacije sa enteropatijskim oblikom bolesti broj žena je, razumljivo, mali (7, 14). U grupi od 187 bolesnika, lečenih u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu, sa pretežno vojničkom populacijom, od kojih je 18% imalo enteropatijski oblik bolesti, žene su činile 6% obolelih (27). Kod naših bolesnika akutni enterokolitis je bio uvodna manifestacija bolesti kod 23% od 822 muškarca i kod 38% žena (tabela 3).

Jedno od objašnjenja za ređe nalaženje RB kod žena je često blaga, oligosimptomatska ili asimptomatska genitourinarna infekcija koja nezapaženo prolazi.

U grupi od 240 naših bolesnika sa monosimptomskim oblikom bolesti, sa simptomima i znacima oboljenja samo lokomotornog sistema, bilo je 14% žena (28), što u poređenju sa 11% u ovoj grupi sa 922 bolesnika nije značajna razlika, ali genitourinarna infekcija kod ovih žena nije isključena dodatnim ispitivanjima (bris cerviksa).

U literaturi smo našli samo 4 rada koji su se bavili problemom Reiterove bolesti kod žena. U jednom su prikazani iz literature prikupljeni podaci o učestalosti bolesti kod žena u enteropatijskom obliku oboljenja, navodeći da je od ukupno 286 bolesnika sa reaktivnom artropatijom izazvanom jersinijom ili salmonelom bilo 164 odnosno 57% žena (10). Analizirajući kliničke i radiološke nalaze kod 14 žena Oates i Csonka su zaključili da je Reiterova bolest retka kod žena i da je klinička slika slična onoj kod muškaraca (5). Smith i sar. su prikazali odlike Reiterove bolesti kod 29 žena navodeći dijagnostičke probleme genitourinarne infekcije kod žena i rigidnost (tadašnjih) dijagnostičkih kriterijuma za RB (29). Jedinu uporednu studiju bolesti kod 13 žene i 12 muškarca su uradili Neuwelt i sar. 1982. godine (12) i zaključili da je bolest jednako česta kod oba pola i da je po načinu ispoljavanja, osim češće zahvaćenih šaka kod žena, slična bolesti kod muškaraca.

HLA-B27 antigen je nalažen podjednako kod oba pola (20, 25) kao i kod naših bolesnika, ali su saopšteni i ređi nalazi (29). Thomson i sar nisu našli B27 antigen kod svih 5 žena koje su dobile post-salmonelozni reaktivni artritis (30).

U enteropatijskom obliku RB (ReA) keratodermija se retko javlja ili nije nađena (14, 15, 20, 25, 31). Kod naših bolesnika bila je nađena podjednako kod oba pola i kod žena i kod oba oblika bolesti, enteropatijskog i urogenitalnog.

Prema dosadašnjim saopštenjima RB (ReA) se javlja 6–14 puta češće kod muškaraca u urogenitalnom (9, 19, 21, 28) a podjednako često kod oba pola (10, 20) ili do dva puta češće kod muškaraca (21, 23, 25, 32) u enteropatijskom obliku bolesti. Nije prihvatljivo mišljenje da je bolest podjednako česta kod oba pola (10-13, 33). Smatramo da naš nalaz, da je bolest oko 8 puta ređa kod žena, možda predstavlja realan odnos jer proizilazi iz velike grupe bolesnika u kojoj su u prihvatljivom odnosu zastupljena oba oblika bolesti.

Prve slučajeve Reiterove bolesti kod žena (7 bolesnica) objavili smo 1971. godine (34), a 50 žena od 620 bolesnika (9%) sa RB objavljene su 1988. godine sa zaključkom da ne postoji razlika u načinu ispoljavanja bolesti kod oba pola (35). Postoje značajni problemi pri formiranju uporednih grupa za proučavanje bolesti kod žena i muškaraca. One bi trebalo da se slažu u odnosu na dijagnostičke kriterijume, godine starosti u početku bolesti, dužinu trajanja i praćenja bolesti i načina obrade bolesnika, što praktično gotovo nije bilo moguće obezbediti u periodu od prethodnih 40 godina .

Na osnovu analize 922 naša bolesnika sa Reiterovom bolešću u odnosu na odlike bolesti kod žena možemo zaključiti sledeće:

1. Žene čine 11% bolesnika : bolest se ispoljila oko 8 puta ređe kod žena nego kod muškaraca.
2. Za razliku od muškaraca:
  - bolest je počela u nešto kasnijem starosnom dobu;
  - enteropatijski oblik bolesti je bio češće ispoljen;

Ređi nalaz sakroilijačnog artritisa, hroničnog artritisa i spondilitisa može se objasniti kraćim praćenjem bolesnica: 81% njih je praćeno kraće od godinu dana, ali bi to mogla biti i odlika bolesti kod žena.

## LITERATURA

1. Amor BA, Toubert AA. Reactive arthropathy, Reiter's syndrome, and enteric arthropathy in adults. U: Oxford textook of rheumatology, eds PJ Maddison, DA Icenberg, P Wood, DN Glass. Oxford university press 1993; 699–709.
2. Yu DT, Fan PT. Reiter's syndrome, Undifferentiated spondyloarthropathy, and Reactive arthritis . U: Kelley's Textbook of rheumatology, eds Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2005: 1142–1154.
3. Mladenović V. Monosimptomski oblik Reiterovog sindroma. Acta rheum Belgrad 1983; 13: 53–62.
4. Mladenović V. Reiterov sindrom – Naša iskustva i zapažanja. Acta rheum Belgrad 1990; 20 : 31–46.
5. Oates JK, Csonka GW. Reiter's disease in the female. Ann Rheum Dis 1959; 18: 37–44.
6. Fowler W, Knight GH. Value of treatment in Reiter's disease. Brit J Vener Dis 1956; 32: 2.
7. Paronen I. Reiter's disease. A study of 344 cases observed in Finland. Acta Med Scand 1948; suppl 212, 1–114.
8. Mladenović V. Hronični oblik Reiterove bolesti. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu, 1974.
9. Fox R, Calin A, Gerber RC et al. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome – an analysis of 131 consecutive patients. Ann Int Med 1979; 91: 190–193.
10. Calin A. Reiter's syndrome and reactive arthropathy: sex distribution. Scand J Rheumatol 1979; suppl 32: 41–44.
11. Simon DG, Kaslow RA, Rosenbaum J et al. Reiter's syndrome following epidemic shigellosis. J Rheumatol 1981; 8 : 969–973.
12. Neuwelt MC, Borenstein DG, Jacobs RP. Reiter's syndrome : a male and female disease. J Rheumatol 1982; 9: 268–272.
13. Toivanen A. Reactive arthritis: clinical features and treatment. U: Rheumatology, eds. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt WE, Weisman MH. Mosby, Edinburgh 2003: 1233–1240.
14. Masbernard A. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Enseignements fournis par l'étude de 80 cas observés en Tunisie. Rev Rhum 1959; 26 : 21–45.
15. Pernod J, Mémin Y. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reitér in Algerie (a propos de 122 cas). Sem Hôp Paris 1961; 37: 2291–2304.
16. Csonka GW. Clinical aspects of Reiter's syndrome. Ann Rheum Dis 1979; 38 (suppl 1) : 4–7.
17. Schilling F. Das Reiter-Syndrom – klinisches Bild und Verlaufsformen. Französisch-Deutsche Rheumatage, Straßburger Symposion, Oktober 1977 : 97–102.
18. Amor B. Das Fiessinger-Leroy-Reiter Syndrom – Evolution und Prognose. Französisch-Deutsche Rheumatage, Straßburger Symposion, Oktober 1977: 169–187.
19. Keat AC, Maini RN, Pergum CD et al. The clinical features and HLA associations of reactive arthritis associated with non-gonococcal urethritis. Quart J Med 1979; 190: 323–342.
20. Leirisalo M, Skulv G, Kousa M et al. Follow-up study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis with special reference to HLA-B27. Arthritis Rheum 1982; 25: 249–259.
21. Сидельникова СМ. Клинико-патогенетические аспекты реактивных артритов при некоторых кишечных и урогенитальных инфекциях. Диссертации кандидата медицинских наук. Академия медицинских наук СССР, Москва, 1991: 1–28.

22. Young RH, Mc Ewen EG. Bacillary dysentery as the cause of Reiter's syndrome. *JAMA* 1947; 134 : 1456.
23. Mladenović V. Reaktivni artritis koji je izazvan *Campylobacterom jejuni*. *Acta rheum Belgrad* 1987; 17: 93–98.
24. Glennås A, Kvien TH, Melby K et al. Reactive arthritis: a favorable 2 year course and outcome, independent of triggering agent and HLA-B27 . *J Rheumatol* 1994; 21: 2274–2280.
25. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T et al. Long term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 516–520.
26. Hannu T, Kaupi M, Tuomala M et al. Reactive arthritis following an outbreak of *Campylobacter jejuni* infection. *J Rheumatol* 2004; 31: 528–530.
27. Pavlica Lj, Mitrović D, Mladenović V, Popović M, Krstić S, Anđelković Z. Reiterov sindrom – Analiza 187 bolesnika. *Vojnosanit Pregl* 1997; 54: 437–446.
28. Mladenović V, Kerimović-Morina Đ. Reiterova bolest (Reaktivni artritis), Monografija (pripremljeno za štampu).
29. Smith DL, Bennett RM, Regan MG. Reiter's disease in women. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 335–340.
30. Thomson GTD, Chiu B, De Rubies D et al. Immunoepidemiology of post-Salmonella reactive arthritis in a cohort of women. *Clin Immunol Immunopath* 1992; 64 : 227– 232.
31. Bernard JG, Badrouillard R, Feline A et al. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Étude clinique et thérapeutique (a propos de 310 observations). *Sem Hôp Paris* 1964; 40 : 1935–1941.
32. Bengtsson E, Hedlung P, Nisell A et al. An epidemic due to *Salmonella typhimurium* (Breslau) occurring in Sweden in 1953. *Acta Med Scand* 1955; 153 : 1–20.
33. Eastmond CJ. Epidemic reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49 : 73–74.
34. Mladenović M, Josipović D, Lopičić Lj. Reiterova bolest u žena. *Reumatizam* 1971; 17: 174–179.
35. Janičijević G, Mladenović V, Protić-Pavlović R. Karakteristike Reiterovog sindroma u žena. X kongres reumatologa Jugoslavije. Zbornik plenarnih predavanja i rezimea radova. Institut za reumatologiju, Beograd, 1988, S–108.

**SUMMARY***Institute of Rheumatology, Belgrade***REITER'S DISEASE (REACTIVE ARTHRITIS) IN WOMEN**

VLASTIMIR MLADENović, ĐUNAJDAR KERIMOVIĆ-MORINA

Clinical, radiologic and immunogenetic (HLA-B27 antigen) features were analyzed in 100 female and 822 male patients with Reiter's disease treated in the Institute of Rheumatology in Belgrade in the period 1966–2005 year. The male to female ratio was 8:1. The acute/subacute form (i. e. shorter follow-ups) was more frequent in women. The significant differences between two sexes were as follows: a) in the males: higher prevalence of urogenital symptoms (urethritis) and mucocutaneous lesions (due to circinate balanitis); b) in the females: more frequent enteropathic form of the disease (38% : 23%) and the disease onset after 40. year of age. There were no differences in regards to the number of joints involved (mono-, oligo- or polyarthritis), the localization of arthritis (lower extremities: knees, ankles, metatarsophalangeal joints), frequencies of dactylitis, ocular manifestations (conjunctivitis, acute anterior uveitis) keratoderma, stomatitis and of HLA-B27 antigen (around 90%). The higher prevalence of sacroiliitis, chronic arthritis and spondylitis in the males may be due to shorter follow-ups of female patients.

*Key words: Reiter's disease, reactive arthritis, women*



## UČESTALOST NEFROLITIJAZE I NJENA POVEZANOST SA ARTRITISOM I TOFUSIMA KOD BOLESNIKA SA PRIMARNIM GIHTOM

VERA MILIĆ, NADA PILIPOVIĆ, ĐUNAJDAR KERIMOVIĆ-MORINA, MIRJANA ZLATKOVIĆ-ŠVENDA

*KRATAK SADRŽAJ: Nefrolitijaza je jedna od kliničkih manifestacija u toku uratnog artritisa (gihta). Sa ciljem da se ispita učestalost nefrolitijaze i njen odnos sa artritisom i tofusima analizirana je grupa od 50 bolesnika sa primarnim gihtom, prosečne starosti 54 godine, prosečne dužine trajanja bolesti 7, 9 godina. Nefrolitijaza je ultrasonografski utvrđena kod 10 (20%) bolesnika sa uratnim artritisom. Kod 5/10 bolesnika nefrolitijaza je bila asimptomatska, dok je 5/10 bolesnika imalo kliničke manifestacije bubrežne kalkuloze u vidu kolike. Kod 3 bolesnika bubrežna kolika je prethodila pojavi uratnog artritisa. Između bolesnika sa i bez kalkuloze bubrega nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti uratnog artritisa godišnje ( $\chi^2 = 0,708, p > 0,05$ ), dok je razlika u učestalosti potkožnih depozita urata (tofusa) bila na granici statističke značajnosti ( $\chi^2 = 0,052, p > 0,05$ ). Često prisustvo asimptomatske nefrolitijaze upućuje na potrebu ultrasonografskog ispitivanja urotrakta u rutinskoj obradi bolesnika sa uratnim artritisom.*

*Ključne reči: nefrolitijaza, uratni artritis, ultrasonografija urotrakta  
Acta rheum Belgrad 2006; 36(1-2): 15-23*

### UVOD

Uratni artritis (giht) je klinički sindrom koji se može manifestovati kombinacijom različitih oblika ispoljavanja: akutni uratni artritis, hronična uratna artropatija, tofusi, urična/uratna nefropatija, nefrolitijaza i obstruktivna uropatija. Ovaj klinički sindrom nastaje kao posledica oštećenja tkiva uzrokovano deponovanjem kristala mononatrijum urat monohidrata kod ljudi sa hiperurikemijom (1). Prema podacima iz literature, nefrolitijaza se javlja kod 22-42% bolesnika sa uratnim artritisom (2, 3). Najčešći je urični kalkulus, sastavljen od mokraćne kiseline i njenih soli. Još je Galen (131-201. god. n. e.) posumnjao na metaboličko poreklo kalkulusa, dok je Carl Wilegim Schele 1776. godine dokazao prisustvo mokraćne kiseline u kalkulusu. Marcet je 1817. godine ukazao na mogućnost lečenja urične kalkuloze alkalinizacijom urina (4).

Većina istraživača smatra da kalkulus nastaje kao rezultat fizičko – hemijskog disbalansa u urinu tj. kao posledica poremećene ravnoteže između promotera i inhibitora kristalizacije u uslovima prezasićenosti urina. Izneto je više teorija (teorija kristalizacije, teorija matriksa i teorija inhibitora kristalizacije) koje polaze od zajedničke činjenice da je urin zasićen rastvor ali se razlikuju u pogledu činioca koji započinje proces stvaranja kalkulusa (5).

Kod bolesnika sa uratnim artritisom kalkulus nastaje usled prezasićenosti urina i seruma mokraćnom kiselinom. Rastvorljivost mokraćne kiseline zavisi od kiselosti rastvora, u ovom slučaju urina. U kiseloj sredini rastvorljivost mokraćne kiseline i njenih soli se naglo smanjuje. Zato su najčešći

uzroci nastanka kalkulusa urinarnog trakta bolesnika sa uratnim artritisom hiperurikozurija (preko 600mg/mokraćne kiseline u 24h-ovnom urinu) i kiseo urin tj. niska pH vrednost urina (pH<5, 5).

Kod bolesnika sa uratnim artritisom koji izlučuju manje od 300 mgr/24h mokraćne kiseline kalkululus se javlja kod 11% bolesnika, dok kod bolesnika koji izlučuju više od 1 100mg/24h kalkululus se javlja kod 50% slučajeva (6). Kiselost urina određuje sastav kalkululusa, u kiseloj sredini se češće formira urični kalkululus, dok u manje kiseloj ili neutralnoj sredini kalkululus sadrži soli, natrijum i amonijum urata. U kalkululusu mogu biti prisutni kristali kalcijum oksalata i cistina. Kristali se talože u koloidni matriks koji je iste biohemijske strukture u svim vrstama kalkululusa (5).

Kalkulus može biti različite veličine, solitaran ili multipli, unilateralan ili se može istovremeno ili sukcesivno pojaviti u oba bubrega.

## CILJ RADA

Cilj rada je da se utvrdi učestalost nefrolitijaze ultrasonografskim pregledom kod bolesnika sa uratnim artritisom i ispita njen odnos sa učestalošću napada artritisa godišnje i prisustvom tofusa tj. nagomilanim potkožnim depozitima mononatrijum urata u i oko zgloba.

## BOLESNICI, MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom studijom je obuhvaćeno 50 bolesnika sa primarnim gihtom (ACR) (3) hospitalno lečenih na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Ispitivanje je obuhvatilo fizički pregled i laboratorijsko ispitivanje bolesnika sa uratnim artritisom, ultrasonografski pregled urotrakta (konveksna sonda, Hitachi EUB 420). U zavisnosti od ultrasonografskog nalaza bolesnici su podeljeni u dve grupe: sa i bez kalkuloze. U obradi dobijenih podataka korišćen je statistički kompjuterski program SPSS 10. 0 (frekvencije, kros-tabulacije,  $\chi^2$  test i Spearmanov koeficijent korelacije).

## REZULTATI RADA

### 1. Opšte karakteristike ispitivanih bolesnika

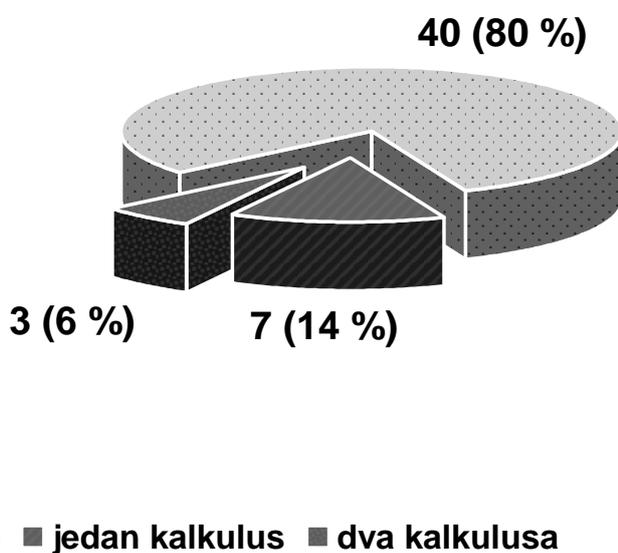
Ispitivanje je obuhvatilo 50 bolesnika sa primarnim gihtom, hospitalno lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu, 47 muškaraca (94%) i 3 žene (6%). Starost bolesnika se kretala od 36 do 83god. (prosečno 54, 5±10 god.), dok se starost bolesnika u početku bolesti kretala od 27 do 46 god. (prosečno 38, 1±7, 03 god.). Karakteristike bolesnika ispitivane grupe su prikazane u tabeli 1.

**Tabela 1.**  
*Karakteristike bolesnika sa uratnim artritizom*

Obeležje	Ukupan broj bolesnika N=50				
	X	SD	MIN	MAX	MEDIJANA
Starost bolesnika (godine)	54, 5	10, 09	36	83	52, 00
Dužina trajanja bolesti (godine)	7, 90	6, 73	0	20	6, 0
Starost u početku uratnog artritisa (godine)	38, 1	7, 03	27	46	36, 01

**2. Ultrasonografsko ispitivanje urinarnog trakta i odnos sa kliničkim karakteristikama bolesnika sa uratnim artritizom**

Ultrasonografskim pregledom kod 10 bolesnika (20%) je nađena kalkuloza i to kod 7 bolesnika (14%) jedan kalkulus, kod 3 bolesnika (6%) dva kalkulusa. Rezultati su prikazani na grafikonu 1.



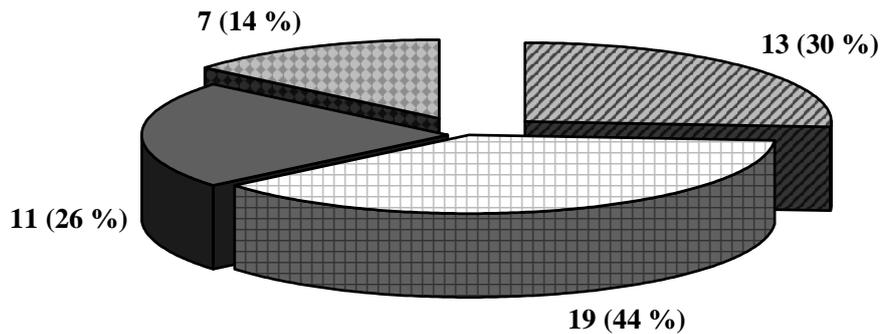
*Grafikon 1. Prisustvo kalkulusa na ultrasonografskom pregledu*

Kod 5/10 bolesnika kalkuloza bubrega je bila asimptomatska, dok je 5/10 bolesnika imalo klinički manifestnu kalkulozu tj. bubrežnu koliku. Anamnestički, kod 3 bolesnika bubrežna kolika je prethodila pojavi uratnog artritisa.

Ispitivanjem godišnje učestalosti ataka artritisa kod bolesnika ispitivane grupe utvrđeno je da je prvi atak artritisa u vreme ispitivanja imalo 7 (14%) bolesnika, a više recidiva artritisa 43 (86%) bo-

lesnika. Na osnovu anamnestičkih podataka utvrđeno je da je jedan atak artritisa godišnje imalo 13 (30%) bolesnika, dva do tri ataka 19 (44%) bolesnika, a više od tri 11 (26%) bolesnika (grafikon 2).

**Učestalost napada uričnog artritisa godišnje**



jedanput  
  dva do tri puta godišnje  
  više od tri puta godišnje  
  prvi napad

Grafikon 2. Godišnja učestalost napada uratnog artritisa

U grupi bolesnika sa kalkulozom bubrega po 3 bolesnika (30%) je imalo jedan i više od tri ataka uratnog artritisa godišnje, dok je 4 bolesnika (40%) imalo 2 do 3 ataka artritisa godišnje. Od bolesnika bez kalkuloze bubrega, 17 bolesnika (42, 5%) je imalo jedan atak artritisa godišnje, 15 bolesnika (37, 5%) dva do tri, dok je 8 bolesnika (20%) imalo više od tri ataka artritisa godišnje. Podaci su prikazani u tabeli 2.

**Tabela 2.**

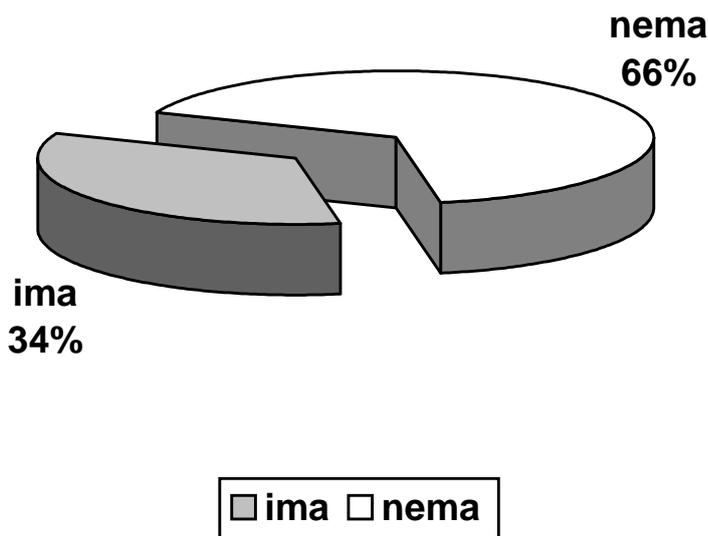
*Godišnja učestalost napada uratnog artritisa i prisustvo kalkuloze*

Učestalost napada uratnog artritisa godišnje	Kalkulusi		Svega
	Broj bolesnika bez kalkuloze (%)	Broj bolesnika sa kalkulozom (%)	
Jedanput	17 (42. 5%)	3 (30. 0%)	20 (40. 0%)
Dva do tri puta	15 (37. 5%)	4 (40. 0%)	19 (38. 0%)
Više od tri puta	8 (20. 0%)	3 (30. 0%)	11 (22. 0%)
Svega	40 (100. 0%)	10 (100. 0%)	50 (100. 0%)

$\chi^2 = 0, 708$

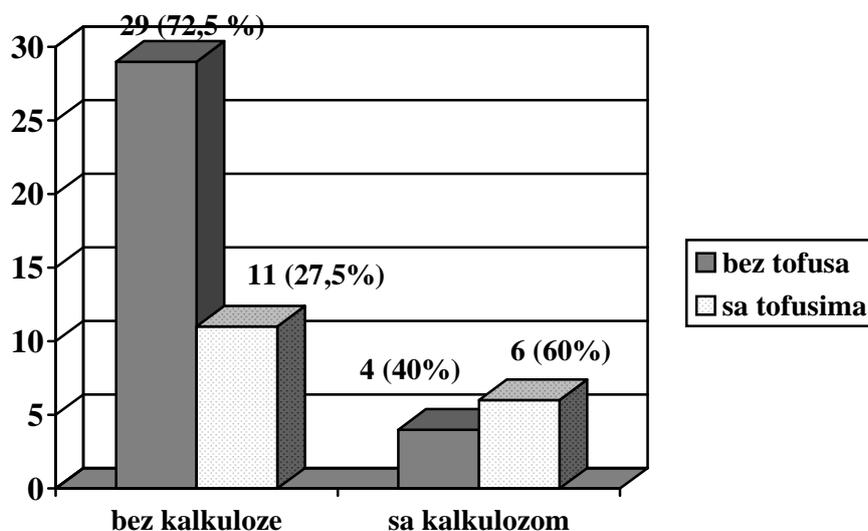
Bolesnici sa kalkulozom bubrega nisu imali statistički značajnu češću godišnju učestalost napada uratnog artritisa u odnosu na bolesnike bez kalkuloze ( $\chi^2 = 0,708, p > 0,05$ ).

Tofusi su bili prisutni kod 17 bolesnika (34%) ispitivane grupe bolesnika sa uratnim artritismom, na tipičnim lokalizacijama (ušne školjke, burze olekranona), dok ih 33 bolesnika (66%) nije imalo (grafikon 3).



Grafikon 3. Prisustvo tofusa u ispitivanoj grupi bolesnika

Kod bolesnika sa kalkulozom bubrega, tofusi su nađeni kod 6 bolesnika (60%), dok ih preostalih 4 bolesnika (40%), nije imalo.



Poređenjem bolesnika sa i bez kalkuloze bubrega u odnosu na prisustvo tofusa utvrđena je razlika na granici statističke značajnosti ( $\chi^2 = 0,052, p > 0,05$ ). Podaci su prikazani u tabeli 3.

**Tabela 3.**  
*Učestalost tofusa i kalkulusa ispitivane grupe bolesnika*

Prisustvo tofusa	Kalkulusi		SVEGA
	Broj bolesnika bez kalkulose (%)	Broj bolesnika sa kalkulozom (%)	
Broj bolesnika bez tofusa (%)	29 (72, 5%)	4 (40%)	33(66%)
Broj bolesnika sa tofusima (%)	11 (27, 5%)	6 (60%)	17(34%)
SVEGA	40 (100%)	10 (100%)	50(100%)

$$\chi^2 = 0, 052$$

## DISKUSIJA

Uprkos činjenici da je uratni artritis dobro poznata bolest, još uvek postoje nepoznanice o etiologiji i patogenezi ove bolesti. Poznato je da je osnovni preduslov za nastajanje uričnog artritisa hiperurikemija koja je u 99% slučajeva nepoznate etiologije, dok su kristali mokraćne kiseline u zglobu «okidač» za atak artritisa (6). Prvobitna saznanja o toku zapaljenja u gihtu su vremenom dopunjena zahvaljujući napretku imunologije. Ova istraživanja ukazuju na inflamatorni značaj IL-1, IL-6, TNF-alfa (7, 8), hemokina (IL-8) (9), destruktivni značaj aktiviranih metalo-proteinaza u sinovijskoj tečnosti inflamiranog zgloba u gihtu (10). «Samooograničavajući tok» akutnog artritisa u gihtu je moguće posredovan lokalnom produkcijom antagonista IL-1 receptora (11), kao i peroksizmalnim proliferišućim-aktiviranim receptorom gama (PPAR) koji deluje putem inhibicije IL-1beta i TNF alfa (12).

Brojne studije o uratnom artritisu potvrđuju značaj ove bolesti obzirom na opšti porast incidencije bolesti u čitavom svetu. Incidencija ove bolesti u populaciji se kreće 0, 2-0, 3 na 1000 stanovnika, a prevalencija 1,6-13,6 na 1000 (13). Incidencija i prevalencija uratnog artritisa je u porastu, kako u svetu u celini tako i u delovima sveta sa ranije niskom učestalošću ove bolesti, npr. prevalencija uričnog artritisa kod odraslih polinežanskih muškaraca u ruralnim oblastima je 1,7%, u urbanim 4,8%, dok je kod novozelandskih Polinežana 13, 9% što govori o uticaju faktora sredine na prevalenciju ove bolesti (14, 15).

Prosečna starost bolesnika ispitivane grupe je iznosila 54,5 godina čime je potvrđeno da je urični artritis bolest starije populacije. Međutim, prosečna starost bolesnika u vreme pojave artritisa je 38,1 godina, što je u skladu sa epidemiološkim studijama koje ukazuju na trend nastanka uratnog artritisa u mlađem životnom dobu. Prema ranijim studijama početak uričnog artritisa je najčešće bio između četvrte i šeste decenije života (16).

Rezultati velike epidemiološke studije rađene na Tajvanu 1990-tih godina koja je obuhvatila 1079 bolesnika sa uričnim artritismom, ukazuju da je kod 68, 2% bolesnika ispitivane grupe bolest počela između treće i pete decenije života, a kod četvrtine bolesnika pre 30-godine života. Takođe je povećana incidencija uričnog artritisa kod osoba ženskog pola i iznosi 8% (17).

Većinu tj. 94% ispitivane grupe su činile osobe muškog pola čime je potvrđeno da je urični artritis češće bolest muškaraca (18). Samo 6% ispitivane grupe su činile osobe ženskog pola. Sve žene su bile u menopauzi i u terapiji hipertenzije su koristile tiazidne diuretike, čija se uloga u nastanku gihta tumači neželjenim metaboličkim efektima u koje spadaju pored hiperurikemije, hiperlipidemija, intolerancija glukoze i hipokalijemija (19).

Kod bolesnika ispitivane grupe ultrasonografskim pregledom kalkuloza bubrega je utvrđena kod 10 bolesnika (20%), što je u skladu sa podacima iz literature (20, 21). Kod 7 bolesnika prusutan je bio jedan kalkulus dok je preostala 3 bolesnika imalo dva kalkulusa. Smatra se da kalkuloza urinarnog sistema predstavlja deo kliničke slike uričnog artritisa, a ne udruženu bolest. Od svih kalkulusa uopšte, incidencija uričnog kalkulusa varira od 1, 8% do 39, 5%, dok je u zemljama Zapadne Evrope 15% do 30% (4). Na velike varijacije u učestalosti uričnog kalkulusa u različitim geografskim regionima utiču navike u ishrani, različiti klimatski uslovi kao i razlike u definiciji samog kalkulusa. Pojedini autori imaju znatno širu definiciju po kojoj je urični kalkulus svaki koji u svom sastavu ima predominantno mokraćnu kiselinu.

Kalkuloza bubrega može biti asimptomatska ili se ispoljiti u vidu bubrežne kolike. U literaturi je opisana pojava bubrežne kolike kod bolesnika pre kliničkih manifestacija uratnog artritisa (22). I u ispitivanoj grupi, 3 bolesnika (6%) je imalo bubrežnu koliku pre dijagnostikovanog uratnog artritisa, tokom bolesti još 2 bolesnika (4%), te je ukupno 5 bolesnika (10%) imalo simptomatsku bubrežnu kalkulozu.

Često prisustvo asimptomatske nefrolitijaze upućuje na potrebu ultrasonografskog ispitivanja urotrakta u rutinskoj obradi bolesnika sa uričnim artritismom. Opšte poznato je da je ultrasonografska dijagnostika jednostavna, neinvazivna, tehnički lako izvodljiva metoda vizuelizacija. Radiološka dijagnoza uričnog kalkulusa je otežana, jer se zbog radiotransparentnosti kalkulus ne uočava na nativnom rentgenskom snimku. Time je značaj ultrasonografske vizuelizacije urotrakta ovih bolesnika potenciran, s obzirom da prisustvo nefrolitijaze zahteva odgovarajuće terapijske mere u cilju sprečavanja oštećenja funkcije bubrega.

Između bolesnika sa i bez kalkuloze nije postojala značajna razlika u učestalosti napada uričnog artritisa godišnje ( $\lambda^2 = 0,708$ ,  $p > 0,05$ ). Mada češća pojava artritisa ukazuje na lošiju kontrolu bolesti pretpostavka je da u formiranju kalkulusa kod bolesnika sa uratnim artritismom učestvuju više činilaca koji deluju sinergistički, a ne izolovano (23).

Između bolesnika sa i bez kalkuloze bubrega utvrđena je razlika na granici statističke značajnosti u prisustvu tofusa ( $\lambda^2 = 0,052$ ,  $p > 0,05$ ). Od 17 bolesnika ispitivane grupe sa tofusima 6 bolesnika je imalo kalkulozu. Dobijeni rezultati su očekivani ako se ima u vidu da je prisustvo tofusa i kalkulusa odraz loše kontrole uratnog artritisa.

## ZAKLJUČCI

1. Nefrolitijaza je ultrasonografski utvrđena kod 10 (20%) bolesnika sa uratnim artritismom:
  - kod 5/10 bolesnika kalkuloza bubrega je bila asimptomatska dok je 5/10 bolesnika imalo bubrenu koliku i to 3 bolesnika pre pre prvog napada uratnog artritisa.
  - bolesnici sa kalkulozom bubrega nisu imali veću učestalost napada uratnog artritisa godišnje u odnosu na bolesnike bez kalkuloze
  - poređenjem bolesnika sa i bez kalkuloze bubrega u odnosu na prisutvo tofusa utvrđena je razlika na granici statističke značajnosti
2. Često prisustvo asimptomatske nefrolitijaze upućuje na potrebu ultrasonografskog ispitivanja urotakta u rutinskoj obradi bolesnika sa uratnim artritismom

## LITERATURA

1. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003, 349: 1647-1655.
2. Yu TF, Gutman AB: Urolithiasis in hyperuricemia and gout. *J Urol* 126: 424, 1987.
3. Kelley WN, Worthmann R. Gout and hyperuricemia. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th Edition. Philadelphia. WB Saunders, 2001, p 1347.
4. Nikolić M. Jovan. Kamen u bubregu i drugim mokraćnim organima. Narodna biblioteka Srbije, Beograd. 1997: 19-30.
5. Milenković Ž. Dragica: Procena nivoa magnezijuma, pirofosfata, citrata i glikozoaminoglikana u urinu kao faktora rizika u nastanku kalkuloze. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1991.
6. Pilipović N. Metabolička oboljenja zglobova. U: Pilipovic N. Reumatologija. Beograd. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. 2000 : 523-515.
7. Di Giovine FS, Malawista SE, Thorton E, Duff GW. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. *J. Clin Invest* 1991; 87: 1375-81.
8. Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T et al: Analysis of the citokine network among tumor necrosis factor alpha, IL 1 beta, IL8 and IL 1 receptor antagonist in monosodium urate crystal induced rabbit arthritis. *Lab Invest* 1998; 78: 559-69.
9. Rishimura A, Akahoshi B. Attenuation of monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits by a neutralising antibody against IL8. *J Leukocit Biol* 1997; 62(4): 444-9.
10. Hsieh MS, Ho HC, Chou DT et al: Expression of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) in gouty arthritis and stimulation of MMP-9 by urate crystals in macrophages. *J Cell Biochem* 2003; 89(4): 791-9.
11. Yagnik B. Betsy J. Evans et al. Macrophage release of transforming growth factor beta 1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthr Rheum* 2004; 50(7): 2273-80.

12. Ricote M Huang JT, Welch JS, Glass CK. The peroxime proliferator-activated receptor (PPAR gamma) as a regulator of monocyte / macrophage function. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 733-9.
13. Becker AM, Levinson JD. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia. In: Koopman JW. *Arthritis and Allied Conditions*. Williams and Wilkins. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclav: Williams&Wilkins, 1997; 2047-2071.
14. Darmawan J, Lutalo SK. Gout and hyperuricemia. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9: 83-94).
15. Klemp Stansfied SA, Castle B, Robertson MC. Gout is in increase in New Zealand. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 22-6.
16. Wallace AK, Katrine, Hylin A Riedel et al. . Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatology* 2004; 31: 1582-7.
17. Yu K-H, Luo S-F. Younger age of onset of gout in Taiwan. *Rheumatology* 2003, 42: 166-170.
18. Harris MD, Siegel CB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Pshycian* 1999; 59: 925-34.
19. Chalmers J. Role of diuretics in the treatment of hypertension: from large controllent trials to international guideliness. *Arch Mal Coner Vaiss* 1996; 4: 39-43.
20. Halabe A. Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab*1994; 20: 424-31.
21. Kra Yu TF, Gutman AB: Urolithiasis in hyperuricemia and gout. *J Urol* 1987; 126: 424.
22. Halabe A. Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 424-31.
23. Liote F. Hyperuricemia and goute. *Curr Rheumatol Rep.* 2003; 5(3): 227-34.
24. Kramer H, Curhan G. The association between gout and nephrolitiasis: The National health and nutrition examination survey III. 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 37-42.
25. Mc Carty Đ. Gout without hyperuricemia. *JAMA* 1994; 271: 302
26. Shekariz B, Stoller ML. Uric acid nephrolitiasis: current concepts and contraversis. *J Urology* 2002; 168 (4): 1 307-14.
27. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *J Rheumatol* 2005; 32(11): 2189-91.

## SUMMARY

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

# THE FREQUENCY NEPHROLITHIASIS AND RELATIONSHIP WITH ARTHRITIS AND TOPHI ON PATIENTS WITH PRIMARY GOUT

VERA MILIĆ, NADA PILIPOVIĆ, ĐUNAJDAR KERIMOVIĆ-MORINA, MIRJANA ZLATKOVIĆ-ŠVENDA

Nephrolithiasis is one of clinical manifestation gout. The aim of the study was to examine the frequency nephrolithiasis and relationship with gouty arthritis and tophi. We analyzed 50 patients with primary gout, the mean age was 54 years, the mean disease duration 7, 9 years. Nephrolithiasis is found by ultrasonography in 10 (20%) patients with gout. In 5/10 patients nephrolithiasis was asymptomatic, in 5/10 patients had clinical symptomatic calculosis, acute renal colic. In 3 patients acute renal colic was before first attack gout. Between group patients with and without calculosis renalis wasn't found statistical significant difference in frequency arthritis of gout ( $\chi^2 = 0,708, p > 0,05$ ), frequency of tophi was higher ( $\chi^2 = 0,052, p > 0,05$ ). Because nephrolithiasis in patients with primary gout is often asymptomatic, ultrasonography of tractus urinarii is necessary.

*Key words: nephrolithiasis, gout, ultrasonography of tractus urinarii*

## PROCENA PSIHOLOŠKOG STANJA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

SNEŽANA TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ<sup>1</sup>, SLOBODAN BRANKOVIĆ<sup>2</sup>

*KRATAK SADRŽAJ. Ozbiljna promena zdravstvenog stanja bolesnika sa reumatoidnim artritismom, kao i hospitalizacija zauzima visoko mesto na skali životnih događaja po intenzitetu stresa koji sobom nosi. Cilj istraživanja je bio utvrđivanje tipova psihičkog reagovanja i stanja bolesnika sa reumatoidnim artritismom i odnosa između anatomskog, funkcijskog stadijuma bolesti, dužine trajanja bolesti, stepena aktivnosti bolesti i psihološkog stanja bolesnika. Istraživanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika sa reumatoidnim artritismom (48 žena i 12 muškaraca), prosečne starosti (53, 92 ± 7, 06). Praćeni su sledeći parametri: broj bolnih i otečenih zglobova, bol u zglobovima, brzina sedimentacije eritrocita, indeks aktivnosti bolesti, anatomski stadijum i funkcijska klasa bolesnika. Za detekciju tipova psiholoških reakcija je korišćen psihometrijski test: Minesota multifazni personalni inventar. Rezultati ispitivanja pokazuju da je najveći procenat bolesnika (82%) pripadao II i III anatomskom stadijumu, a 80% II i III funkcijskoj klasi. Prosečne vrednosti indeksa DAS28 su bile 5, 74 ± 0, 98, kao i prosečne vrednosti intenziteta bola (VAS) 61, 48 ± 21, 45. Kod 51, 67 % ispitanika se javljaju adaptivne reakcije na bolest, a kod 48, 33% ispitanika su ustanovljeni maladaptivni odgovori. U grupi bolesnika sa maladaptivnim odgovorom je ustanovljena korelacija između anatomskog stadijuma oboljenja ( $r_s=0,1555$ ;  $p=0,892$ ), funkcijske klase po Steinbrockeru ( $r_s=0,222$ ;  $p=0,898$ ), dužine trajanja bolesti ( $r_s=0,038$ ;  $p=0,837$ ), aktivnosti bolesti na osnovu DAS28 skora ( $r_s=0,126$ ;  $p=0,764$ ), intenziteta bola po vizuelnoj analognoj skali ( $r_s=0,093$ ;  $p=0,948$ ) i maladaptivnih formi ponašanja. Rezultati ispitivanja ukazuju na veliku učestalost maladaptivnih formi ponašanja bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Uočena je nesignifikantna korelacija maladaptivnih formi ponašanja i anatomskog, funkcijskog stadijuma oboljenja, dužine trajanja bolesti, aktivnosti bolesti, intenziteta bola.*

*Ključne reči: Reumatoidni artritis; Psihološka adaptacija, Bol, Psihološki stres*  
*Acta rheum Belgrad 2006; 36(1-2):25-34*

### UVOD

Bolesnici sa reumatoidnim artritismom doživljavaju ozbiljnu promenu zdravstvenog stanja, a bolest zauzima visoko mesto na skali životnih događaja po intenzitetu stresa koji sobom nosi. Ishod delovanja stresa zavisi od vulnerabilnosti individue, od njenih ličnih osobina, psihofizičke kondicije. Bol u toku reumatoidnog artritisa je veoma neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo, što implicira razmatranje psiholoških aspekata doživljaja bola. Biološki, socijalni, emocionalni i kognitivni faktori utiču na subjektivnu percepciju simptoma (1, 2). Promene u emocionalnom i mentalnom statusu su zavisne od demografskih karakteristika, težine bolesti i od socijalnih faktora (3). Bolest i sa njom povezani neprijatni životni događaji mogu predstavljati snažne provocirajuće faktore za pojavu raznih

psihopatoloških stanja, te se javlja logična potreba detekcije navedenih promena u okviru kompletnog funkcijskog ispitivanja bolesnika. Psiholog kao neophodan član tima mora biti aktivan u detekciji promena ponašanja i pomoći bolesnicima u efikasnijem odnosu prema oboljenju. Za detekciju tipova psihološkog reagovanja se može koristiti standardni psihometrijski test–Minnesota multifazni inventar ličnosti (MMPI). Upitnik sadrži kliničke skale kojima se detektuje psihopatološka simptomatika (4). Treba napomenuti podobnost MMPI kao instrumenta za odabir pacijenata podobnih za određenu vrstu terapije, za evaluaciju toka i efekata terapijskog tretmana mentalne patologije, kao pokazatelja reakcije na stres (4). Ranije studije psiholoških promena kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom su utvrdile karakteristike tzv. reumatoidne ličnosti i sugerisale terapiju psihičkih promena (3). Psihološki elementi uspešne rehabilitacije se postižu kada bolest i sve što je u vezi sa njom ne predstavlja centralni problem adaptacije bolesnika.

## CILJ RADA

Cilj istraživanja je bio utvrđivanje tipova psihičkog reagovanja i stanja bolesnika sa reumatoidnim artritismom, kao i odnosa između anatomskog, funkcijskog stadijuma bolesti, dužine trajanja bolesti, stepena aktivnosti bolesti i psihološkog stanja bolesnika.

## MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je obuhvatilo 60 bolesnika sa reumatoidnim artritismom stacionarno lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu u toku 2005. godine. Svi bolesnici su ispunjavali kriterijume za dijagnozu reumatoidnog artritisa Američkog reumatološkog društva (ARA) iz 1987. godine. Podaci su dobijeni anamnestički i iz postojeće medicinske dokumentacije. Svim bolesnicima je urađen detaljan reumatološki pregled prilagođen metodama za ocenjivanje evolutivnosti bolesti. Korišćeni su laboratorijski parametri-brzina sedimentacije eritrocita /SE/, kao i rendgenski-standardne radiografije šaka i stopala. Praćeni parametri u toku ispitivanja su bili: broj bolnih i otečenih bolnih zglobova, bol u zglobovima ocenjivan od strane bolesnika pomoću vizuelne analogne skale (VAS), brzina sedimentacije eritrocita, indeks aktivnosti bolesti (DAS28), anatomski stadijum po Steinbrockeru, funkcijska klasa bolesnika prema Steinbrockeru. Za detekciju tipova psihološkog reagovanja korišćen je standardni psihometrijski test –Minnesota multifazni inventar ličnosti (MMPI). Korišćena je verzija višedimenzionalnog testa ličnosti tipa upitnika sa 71 tvrdnjom, tzv. Mini –mult. Upitnik sadrži 8 kliničkih skala kojima se detektuje psihopatološka simptomatika: skalu hipohondrijaze, depresivnih simptoma, konverzivnih simptoma, nezrelosti, senzitivnosti, anksioznosti, konfuznog i bizarnog mišljenja, skalu hipomanije. U okviru upitnika se nalaze kontrolne skale (L, F, K), tzv. skale validnosti koje služe proveriti podobnosti i spremnosti ispitanika za ispitivanje. Skalama validnosti se može utvrditi stepen poverenja u dobijene rezultate. Korišćen je individualni način zadavanja MMPI, pri čemu su pacijentima data objašnjenja o načinu i svrsi upotrebe testova.

Statistička obrada podataka je vršena korišćenjem softvera za statističku analizu EduStat 2. 01. Za ispitivanje korelacija između kvantitativnih varijabli korišćen je Spearmanov koeficijent korelacije.

## REZULTATI

Ispitivana grupa se sastojala od 60 (80% žena i 20% muškaraca) bolesnika sa reumatoidnim artritisom, starosti od 35 do 66 ( $53,92 \pm 7,06$ ) godina, sa dužinom trajanja bolesti između 0,5 i 26 ( $6,65 \pm 5,68$ ) godina. Analiza anatomskih stadijuma prema Steinbrockeru pokazuje da je 49 (82%) bolesnika bilo u II i III anatomskom stadijumu. 48 (80%) bolesnika je pripadalo II i III funkcijskoj klasi prema Steinbrockeru.

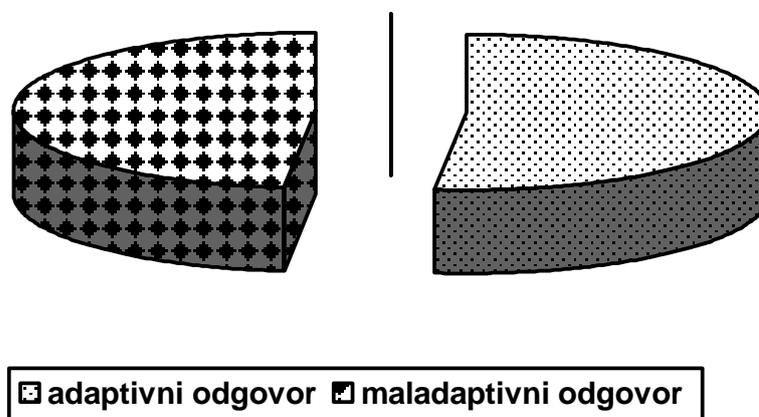
Mere centralne tendencije ocena aktivnosti bolesti i indeksa aktivnosti bolesti prikazane tabelarno pokazuju da je srednja vrednost DAS28 ispitivanih bolesnika sa reumatoidnim artritisom 5,74 (Tabela 1). Intenzitet bola u zglobovima je meren prema vizuelnoj analognoj skali (VAS) i izražavan u mm (0-100). U ispitivanoj grupi bolesnika prosečna jačina bola je bila 61,48 mm (Tabela 1).

**Tabela 1.**

*Mere centralne tendencije pokazatelja aktivnosti bolesti*

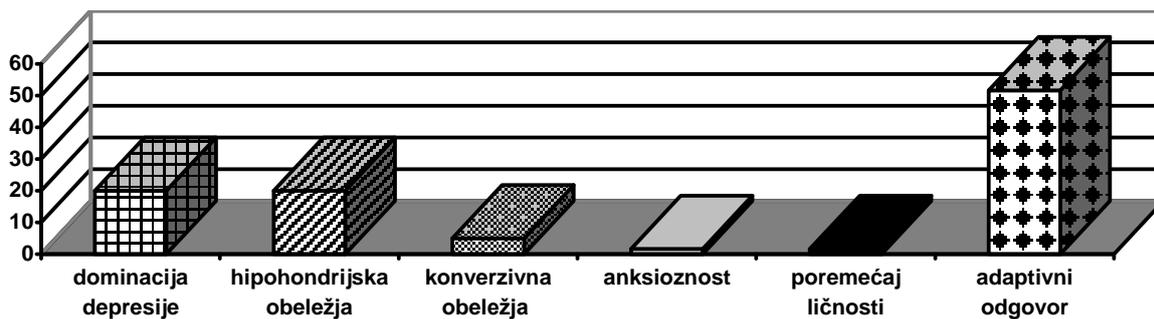
METOD ZA OCENU AKTIVNOSTI RA	SREDNJA VREDNOST $\pm$ SD	MEDIJANA
Anatomski stadijum RA	$2,05 \pm 0,68$	2,00
Funkcijska klasa RA	$2,00 \pm 0,66$	2,00
Indeks aktivnosti bolesti DAS28	$5,74 \pm 0,98$	5,82
Intenzitet bola po VAS	$61,48 \pm 21,45$	60,00

Rezultati detekcije tipova psihičkog reagovanja korišćenjem Minesota multifaznog inventara ličnosti pokazuju da se adaptivne forme ponašanja i prilagođavanja sreću u 31 (51,67%) bolesnika. Kod 29 (48,33%) bolesnika su ustanovljene maladaptivne forme ponašanja što se vidi na priloženom grafičkom prikazu (Grafikon 1).



Grafikon 1. Učestalost formi ponašanja bolesnika sa reumatoidnim artritisom

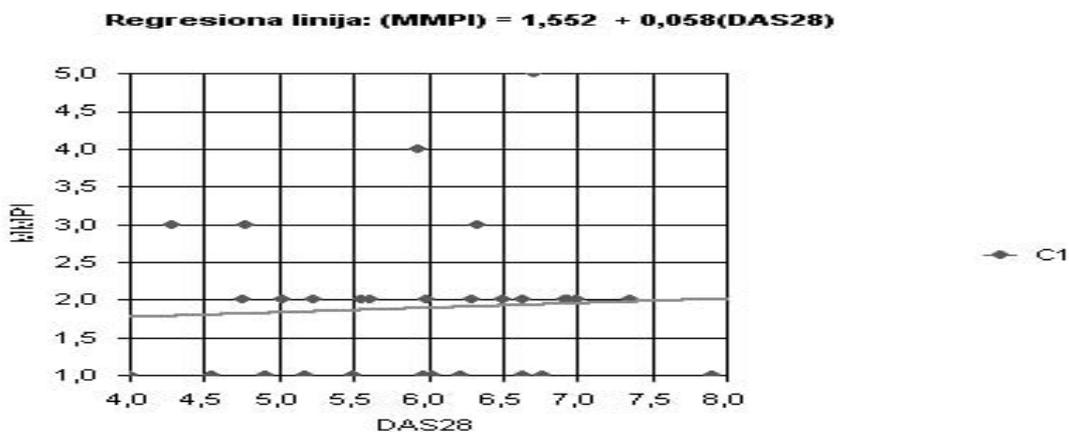
U grupi bolesnika sa maladaptivnim formama ponašanja je kod 12 (20%) bolesnika dijagnostikovano poremećaj emocionalnosti sa dominacijom simptoma depresije. Simptomi depresije nisu dominirali u toj meri da bi se dijagnostikovali kao specifičan poremećaj. 12 (20%) bolesnika je imalo dominaciju hipohondrijskih obeležja, a dominacija konverzivnih obeležja je ustanovljena kod 3 (5%) bolesnika. Kod istog procenta bolesnika (1,67%) je utvrđeno postojanje anksioznosti i obeležja poremećaja ličnosti. Dobijeni rezultati MMPI testa su prikazani grafički (Grafikon 2).



Grafikon 2. Učestalost dijagnostičkih kategorija dobijenih MMPI testom

Skale validnosti inkorporirane u okviru MMPI testa ne ukazuju na indikativne simulativne (agranantne) ili disimulativne pristupe testovnom materijalu, što govori o spremnosti ispitanika za ispitivanje i o zadovoljavajućem stepenu poverenja u dobijene rezultate testova.

U grupi bolesnika sa maladaptivnim formama ponašanja veoma slaba direktna monotona korelacija je ustanovljena između aktivnosti bolesti na osnovu DAS28 skora ( $r_s=0,126$ ;  $p=0,764$ ), intenziteta bola po vizuelnoj analognoj skali ( $r_s=0,093$ ;  $p=0,948$ ), funkcijske klase po Steinbrockeru ( $r_s=0,222$ ;  $p=0,898$ ) i maladaptivnih formi ponašanja određenih pomoću MMPI testa što je prikazano grafički (Grafikoni 3, 4 i 5).



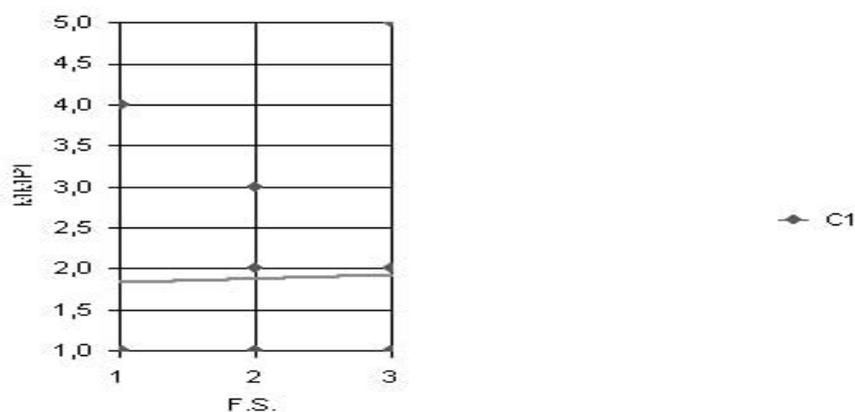
Grafikon 3. Korelacija između vrednosti DAS28 i patoloških skorova MMPI

Regresiona linija:  $(MMPI) = 2,085 - 0,003(VAS)$



Grafikon 4. Korelacija između bola po VAS i patoloških skorova MMPI

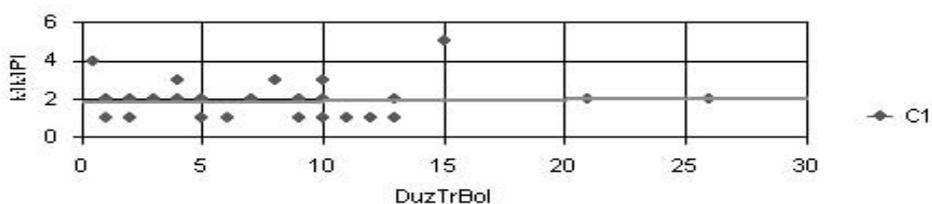
Regresiona linija:  $(MMPI) = 1,786 + 0,051(F.S.)$



Grafikon 5. Korelacija između funkcijske klase i patoloških skorova MMPI

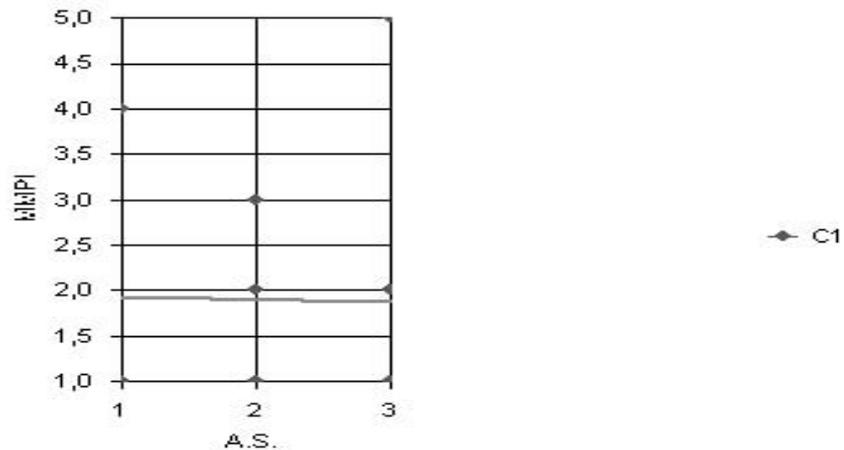
Između dužine trajanja bolesti ( $r_s=0,038$ ;  $p=0,837$ ), anatomskog stadijuma oboljenja ( $r_s=0,1555$ ;  $p=0,892$ ) i skorova dobijenih pomoću MMPI testa postoji veoma slaba inverzna monotona korelacija što se vidi iz priloženih grafikona (Grafikoni 6 i 7).

Regresiona linija:  $(MMPI) = 1,827 + 0,009(DuzTrBol)$



Grafikon 6. Korelacija između dužine trajanja bolesti i patoloških skorova MMPI

Regresiona linija: (MMPI) = 1,951 -0,024(A.S. )



Grafikon 7. Korelacija između anatomskog stadijuma bolesti i patoloških skorova MMPI

## DISKUSIJA

Literaturni podaci pokazuju da žene oboljevaju 3-5 puta češće od muškaraca, sa najvećom incidencijom pojavljivanja reumatoidnog artritisa između 4 i 6 decenije života. (5, 6, 7). U našoj grupi ispitanika proporcionalni odnos između polova je bio 4:1 (80% žena i 20% muškaraca), a prosečna starost ispitanika je bila  $53,92 \pm 7,06$  godina, što je u skladu sa navodima iz literature. Najveći procenat bolesnika je pripadao II (55%) i III anatomskom stadijumu po Steinbrockeru (27%), kao i II funkcijskoj klasi (55%) i III funkcijskoj klasi prema Steinbrockeru (25%).

Bolesnici se svesnim rešavanjem novonastale problematike prilagođavaju zahtevima spoljašnje sredine (adaptivni odgovor). Mentalno zdrave osobe u prilagođavanju koriste nesvesne i nepatološke odbrambene mehanizme (8). Ukoliko su odbrambeni mehanizmi nedovoljno efikasni ili slabi da savladaju stresnu situaciju nastaju psihopatološke reakcije (maladaptivni odgovor).

Za detekciju tipova psihološkog reagovanja koristili smo standardizovani psihometrijski test Minnesota multifazni inventar ličnosti (MMPI). Rezultati dobijeni korišćenjem navedenog upitnika (MMPI) pokazuju da se adaptivne forme ponašanja i prilagođavanja sreću kod 31 (51, 67%) bolesnika. Kod 29 (48, 33%) bolesnika sa reumatoidnim artritisom su ustanovljene maladaptivne forme ponašanja. Dobijeni rezultati su u skladu sa nalazima Wolfa i saradnika, koji govore o velikoj učestalosti maladaptivnih formi ponašanja kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (40-49%) (9).

U grupi bolesnika sa maladaptivnim formama ponašanja je kod 12 bolesnika registrovan poremećaj emocionalnosti sa dominacijom simptoma depresije. Simptomi depresije nisu dominirali u toj meri da se dijagnostikovali kao specifičan poremećaj. 12 bolesnika je imalo dominaciju hipohondrijskih obeležja, a prisustvo konverzivnih obeležja je ustanovljeno kod 3 bolesnika. Kod jednakog procenta bolesnika (1, 67%) je utvrđen izolovan simptom anksioznosti i obeležje poremećaja ličnosti.

Dobijeni rezultati su u skladu sa nalazima u radovima Leavitta, Megana, Pincusa, Wolfa koji govore o povećanim skorovima hipohondrijaze, depresije i konverzije, t.j. o postojanju tzv. neurotske trijade kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom (9, 10, 11).

Scudds i saradnici upoređivanjem bolesnika sa reumatoidnim artritismom, fibromijalgijom, i zdravih ispitanika govore o statistički značajno povećanim skorovima za hipohondrijazu, a potom depresiju, anksioznost i socijalnu introvertnost kod navedenih bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu, što je u skladu sa našim rezultatima (12). Procenat javljanja anksioznosti i depresije kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom je sličan učestalosti u drugim hroničnim bolestima kao što su kardiovaskularna, hronična plućna oboljenja, dijabetes ili kancerозна oboljenja (3,13). Česte reakcije u toku reumatoidnog artritisa su mazohizam, samoopuživanje, strogost, moralizam, snobivanje, inhibicija, samosvesnost (3).

Nalaz obeležja poremećaja ličnosti kod jednog pacijenta se ne ubraja u neurotska obeležja, već se objašnjava karakteristikama inkorporiranim u premorbidnu strukturu ličnosti.

U ispitivanoj grupi bolesnika prosečna jačina bola je bila  $61,48 \pm 21,45$  mm na skali od 0-100 mm. , što je u skladu sa podacima iz studije Leavitta gde su prosečne vrednosti jačine bola 50 stacionarno lečenih bolesnika sa reumatoidnim artritismom određivane vizuelnom analognom skalom bile 58, 7 (10). Slični navodi su u istraživanjima Warea gde su nađene prosečne vrednosti VAS skora bile 43 (14).

Povezanost između intenziteta bola i pojedinih povišenih patoloških skorova MMPI testiranja pokazuju i rezultati drugih autora (10, 14, 15, 16). Telesna bol i emocionalna patnja u vidu depresije su često isprepleteni i u interakciji, zahvaljujući postojanju zajedničke neurobiološke osnove (17). Visok stepen aktivnosti bolesti predstavlja visok rizik za nepovoljan ishod (14, 18).

U grupi bolesnika sa maladaptivnim formama ponašanja veoma slaba direktna monotona korelacija je ustanovljena između aktivnosti bolesti na osnovu DAS28 skora, intenziteta bola po vizuelnoj analognoj skali, funkcijske klase po Steinbrockeru i povišenih skorova dobijenih pomoću MMPI testa.

Između dužine trajanja bolesti, anatomskog stadijuma oboljenja i skorova dobijenih pomoću MMPI testa postoji veoma slaba inverzna monotona korelacija. Smatra se da su strukturalna oštećenja zglobova prediktori dužeg trajanja bolesti (18). U istraživanjima Lowe-a navodi se povećanje učestalosti depresije kod bolesnika sa dužim trajanjem reumatoidnog artritisa i smanjenim funkcijskim sposobnostima (20). Depresija se smatra najučestalijom i najznačajnijom psihološkom varijablom kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom (21, 22).

Dalja istraživanja bi trebalo usmeriti na primenu strukturiranih dijagnostičkih intervjuva i upitnika za depresiju, u cilju pravovremenog prepoznavanja depresije i selekcije bolesnika za tretman.

## ZAKLJUČAK

Velika je učestalost javljanja maladaptivnih formi ponašanja kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Uočena je nesigifikantna korelacija psihopatološke simptomatologije i anatomskog, funkcijskog stadijuma oboljenja, dužine trajanja bolesti, aktivnosti bolesti, intenziteta bola.

Predlaže se detekcija psiholoških promena kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom u svakodnevnom kliničkom radu. Najidealnije rešenje bi bilo multidisciplinarni pristup u lečenju bola, uz uvažavanje odnosa bola i psiholoških promena, kao i uloge posredujućih faktora.

## LITERATURA

1. Charney D. Anxiety and pain. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108: 38-50.
2. Charney D. Recognizing post-traumatic stress disorder. *An International Journal of Medicine*, 2004; 97: 1: 1-5.
3. Branković S. Funkcijsko ispitivanje reumatskih bolesnika. U: Pilipović N. *Reumatologija*. Beograd: Medicinska knjiga, 2000; 145-154.
4. Mikloš B, Josip B. Praktikum za primenu i interpretaciju MMPI. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju, 2002: 65-71.
5. Lipsky EP. Rheumatoid arthritis. In: *Harrison's principles of internal medicine*. New York : Mc Graw-Hill, 2001; 1928-37.
6. Vujašinović-Stupar N. Reumatoidni artritis. U: Pilipović N. *Reumatologija*. Beograd: Medicinska knjiga, 2000; 282-322.
7. Pilipović N. *Reumatologija danas*. XIII kongres reumatologa Jugoslavije. Zbornik radova, Vrdnik 2002: 2-5.
8. Marić J. *Klinička psihijatrija*. Beograd: BAREX; 1998.
9. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM, Amos SP, Hoffman RG, Young DY, Hawley D. Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11(4): 500-6
10. Leavitt F, Katz RS, Golden HE, Glickman PB, Layfer LF. Comparison of pain properties in fibromyalgic patients and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 775-781.
11. Megan A, Davidson BA, Davidson PR, Dean AT, Borshch YD. The MMPI-2 neurotic triad: does it provide useful information in chronic pain patients? *Pain Res Manage*, 2003; Vol 8, (Suppl B), 29B.
12. Scudds RA, Rollman GB, Harth M, McCain GA. Pain perception and personality measures as discriminators in the classification of fibrositis. *J Rheumatol* 1987; 14(3): 563-9.
13. Stenstrom CH, Lindell B, Swanberg P, Nordemar R, Harms-Ringdahl K: Activity-induced pain in rheumatoid arthritis functional class II and its relations with demographic, medical, functional, psychosocial and work variables. *Arthritis Care Res* 1992; 5: 42-8.
14. Ware H, Almahrezi A, Fitzcharles MA. Measuring pain intensity and quality: Lesson from rheumatoid arthritis. *Pain Res Manage* 2003; Vol 8, (Suppl B5), 7B.
15. Treharne GJ, Kale ED, Lyons AC, Booth DA, Banks MJ, Erb N, Douglas KM, Mitton DL, Kitas GD. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2005; 44 (2): 241-246.
16. Fitzcharles MA, Almahrezi A, Rowat B, Ware M. Pain experience of patients with rheumatoid arthritis. *Pain Res Manage* 2003; Vol 8, (Suppl B), 39B.
17. Viitanen JV, Kautiainen H, Isomaki H. Pain intensity in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 131-135.
18. Van Houdenhova B, Onghena P. Pain and Depression. In: Robertson MM, Katona CLE (eds). *Depression and physical illness* 1997; 465-497.
19. Bardwell WA, Nicossio PM, Weisman MH, Gewirtz R, Bazzo D. Rheumatoid arthritis severity Scale: a brief physician. Completed scale not confounded by patient self-report of psychological functioning. *Rheumatology* 2002; 41: 38-45.

20. Lowe R, Cockshott Z, Almeida C, Kirwan J, Hewitt S. Associations between changes in self efficacy and emotions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology, Oxford Journals*, 2006; 45: (Suppl 1), OP29.
21. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002; 64: 52-60.
22. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis-underscoring problem. *Rheumatology* 2006; 45(11): 1325-1327 .

**SUMMARY**

*Clinical of medicine rehabilitation, Novi Sad<sup>1</sup>, Institute of Rheumatology, Belgrade<sup>2</sup>*

**EVALUATION OF PSYCHOLOGICAL CONDITIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

SNEŽANA TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ<sup>1</sup>, SLOBODAN BRANKOVIĆ<sup>2</sup>

Similar to hospitalization, serious health conditions in patients with rheumatoid arthritis is placed high on the scale of stressful life events. The aim of this study was to establish types of psychological reactions and conditions in patients with rheumatoid arthritis and relationship between anatomical, functional stage, disease duration, disease activity, psychological conditions. The study included 60 (48 female, 12 male) patients with rheumatoid arthritis, certain age (53, 92±7, 06) structure. The following variables were assessed at one time point: swollen and tender joint count, visual analog scale for pain, erythrocyte sedimentation rate, anatomical stage and functional class according to Stenbrocker's criteria. Detection types of psychological reactions was performed using psychometric test: Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Results: In our study 82% of the patients had II and III anatomical stage and 80 % of the patients had II and III functional class. The median DAS28 was 5, 74±0, 98 and the pain intensity score (VAS) was 61, 48±21, 45. 51, 67 % of patients presented with adaptive reactions to disease, whereas 48, 33% presented with maladaptive responses. In the group of patients with maladaptive response, maladaptive forms of behavior related to the anatomical stage ( $r_s=0,1555$ ;  $p=0,892$ ), functional class ( $r_s=0,222$ ;  $p=0,898$ ), disease duration ( $r_s=0,038$ ;  $p=0,837$ ), disease activity ( $r_s=0,126$ ;  $p=0,764$ ), the pain subjective score ( $r_s=0,093$ ;  $p=0,948$ ). Conclusion: The results of the study are showing large frequency maladaptive forms of behavior in patients with rheumatoid arthritis. Non significant correlation between maladaptive forms of behavior and anatomical stage, functional class, disease duration, disease activity, the presence of pain, was established.

*Key words: Rheumatoid Arthritis; Psychological Adaptation, Pain, Psychological Stress*

---

## AKTUELNI PROBLEMI

*Institut za reumatologiju, Beograd*

# ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA U SISTEMSKOJ SKLEROZI

VLADIMIR MIRČEVIĆ I LJILJANA SREJIĆ

*KRATAK SADRŽAJ: Antifosfolipidna antitela (AFA) specifično prepoznaju molekule negativno naelektrisanih fosfolipida - pre svega kardiolipina, ali i fosfatidilholina, fosfatidilserina i fosfatidiletanolamina, vezane sa određenim kofaktorskim proteinima plazme od kojih je najvažniji  $\beta 2$  glikoprotein I ( $\beta 2$  gp), ali kofaktori su i trombomodulin, protrombin, kininogen, prekalikrein, faktor XI, protein C, aneksin V, protein S i drugi. Antifosfolipidna antitela su grupa antitela koja se međusobno razlikuju po tome što se mogu vezivati za različite kombinacije pojedinih fosfolipida i raznih kofaktora. Tako neka od AFA ne vezuju kardiolipin, nego fosfatidilholin, fosfatidilserin, ili fosfatidiletanolamin u kompleksu sa pojedinim kofaktorima. Ima i takvih AFA koja se vezuju direktno za  $\beta 2$  gp I, a ne i za kardiolipine. Grupa AFA je orijentaciono podeljena prema metodima kojima se otkrivaju. Na taj način se razlikuju antitela koja prouzrokuju lažno pozitivne serološke testove na sifilis, tj. reagini (test VDRL), lupusni antikoagulans (LA) koji se dokazuje na osnovu nenormalnih rezultata testova koagulacije, antikardiolipinska antitela (aCL antitela) i anti- $\beta 2$  gp I antitela (tehnika ELISA). U serumima većine bolesnika sa aCL antitelima, nalaze se i anti- $\beta 2$  gp I antitela. Kod većine onih bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSK) kod kojih se pojavljuje sekundarni antifosfolipidni sindrom (AFS), antifosfolipidna antitela su specifična za  $\beta 2$  gp I. Antikardiolipinska antitela nisu dijagnostički značajna za SSK. Mogu se otkriti kod 4, 8 - 45 % bolesnika sa SSK, i njihova pojava pozitivno koreliše sa plućnom hipertenzijom i trombozama. Anti- $\beta 2$  gp I antitela takođe nemaju dijagnostički značaj za SSK. Nalaze se kod 5 - 10% bolesnika sa SSK i njihova pojava koreliše pozitivno sa razvojem plućne hipertenzije. Antitela na kompleks fosfatidilserin / trombin nalaze se kod 16% bolesnika sa SSK koji imaju perifernu ishemiju, tromboemblije, plućnu hipertenziju i plućnu fibrozu. Reagini nisu značajni u SSK.*

*Ključne reči: Antifosfolipidna antitela, antikardiolipinska antitela, anti- $\beta 2$  gp i antitela, lupusni antikoagulans.*

*Acta rheum Belgrad 2006; 36(1-2):35-39*

Antifosfolipidna antitela (AFA) specifično prepoznaju i vezuju molekule negativno naelektrisanih fosfolipida koji su u kompleksima sa kofaktorskim proteinima plazme. Među kofaktorima je najvažniji  $\beta 2$  glikoprotein I ( $\beta 2$  gp I), ali važnu ulogu imaju i trombomodulin, protrombin, kininogen, prekalkrein, faktor XI, TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), tj. tkivni faktor inhibicije faktora Xa, aneksin V, protein C, i protein S. Među fosfolipidima vezanim za kofaktore najvažniji je kardiolipin, ali su značajni i fosfatidilholin, fosfatidilserin i fosfatidiletanolamin. Antifosfolipidna antitela su ustvari grupa antitela. Članovi grupe se razlikuju po tome što se vezuju sa kompleksima nastalim spajanjem poje-

nih fosfolipida i raznih proteina-kofaktora u različitim kombinacijama. Neka od AFA ne vezuju kardi-  
olipin, nego fosfatidilholin, fosfatidilserin, ili fosfatidiletanolamin. Ima i takvih AFA koja se vezuju za  
 $\beta 2$  gp I, a ne i za kardiolipine (1, 2, 3, 4).

Grupa AFA se orijantaciono deli prema metodima kojima se otkrivaju (4, 5, 6, 7). Tako se razlikuju  
reaginska antitela koja su uzrok lažno pozitivnih rezultata seroloških testova na sifilis, zatim lupusni  
antikoagulans (LA), označavan i skraćenicom LAC, koji se dokazuje na osnovu nenormalnih rezultata  
testova koagulacije, antikardiolipinska antitela (aCL antitela) specifična za komplekse fosfolipidi-ko-  
faktori, i najzad, anti- $\beta 2$  gp I antitela (dokazivanje dve poslednje kategorije AFA vrši se tehnikom ELI-  
SA). Navodimo ukratko najvažnije podatke o ovim metodima i svojstvima odgovarajućih antitela.

Za određivanje reaginskih antitela koristi se serološki test VDRL gde ulogu antigena ima ekstrakt  
bovinog srca koji sadrži kardiolipin, fosfolipid mitohondrija, po strukturi 1, 3-bis(sn-3'-phosfatidil)-  
sn-glicerol, poznatiji kao difosfatidilglicerol (4). Za određivanje lupusnog antikoagulansa koji utiče  
na reakciju aktivatora protrombina sa protrombinom, služe testovi koagulacije zavisni od fosfolipida.  
Antitela koja imaju svojstva LA reaguju sa serumskim komponentama - učesnicima u kaskadi koa-  
gulacije (protrombin, protein S, aneksin V /aneksin A5/ koji vezivanjem za fosfatidilserin normalno  
sprečava koagulaciju krvi, protein C i trombomodulin) (1). Kod 80% bolesnika sa LA postoje i aCL  
antitela, a kod 20% bolesnika sa aCL antitelima postoji LA (6, 8). Mada se pozitivni nalazi aCL antitela  
(kao i anti- $\beta 2$ -gp I antitela) znatno slažu sa pozitivnim nalazom lupusnog antikoagulansa, aCL antitela  
i LA nisu sinonimi. Kod bolesnika sa LA su produženi aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme  
(aPTT /activated Partial Thromboplastin Time/), vreme zgrušavanja Russelovim zmijskim otrovom  
(RVVT /Russel Viper Venom Time/), kaolinsko vreme zgrušavanja (KCT /Kaolin Clotting time /),  
rede i protrombinsko vreme (PT /Prothrombin Time/). Ako u plazmi pacijenta postoji LA, ove ab-  
normalnosti se neće popraviti dodavanjem normalne humane plazme, a normalizuju se dodavanjem  
fosfolipida koji će neutralisati LA (6). Antikardiolipinska antitela i anti- $\beta 2$  gp I antitela ne utiču na  
rezultate testova koagulacije (3). Za određivanje aCL antitela služi tehnika ELISA. Rezultati određiva-  
nja aCL antitela klase IgG i klase IgM izražavaju se u tzv. GPL, odnosno MPL jedinicama (9). Test je  
negativan ako ima manje od 5 GPL ili MPL jedinica, nisko pozitivan kada ima 5-20 GPL ili MPL jedi-  
nica, srednje pozitivan kada ima 20-100 GPL ili MPL jedinica, i visoko pozitivan (> 100 GPL odnosno  
MPL jedinica) u mililitru ispitivanog seruma (10). Anti- $\beta 2$  gp I antitela se određuju tehnikom ELISA  
(10). Ako su kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom (AFS) »konvencionalni« testovi na AFA  
negativni, treba koristiti testove za određivanje antitela specifičnih za druge fosfolipide (fosfatidilserin,  
fosfatidilholin, fosfatidilinozinska kiselina, fosfatidilinozitol) (4).

Kod autoimunskih bolesti je za vezivanje aCL antitela sa fosfolipidima većinom neophodno pri-  
sustvo  $\beta 2$  gp I (5), jer on pri vezivanju za negativno naelektrisane površine menja konformaciju, što  
prouzrokuje izlaganje skrivenih epitopa, čime molekul stiče antigenost. Tako se vezivanjem  $\beta 2$  gp I za  
fosfolipid stvara antigen kojeg prepoznaju aCL antitela. In vivo se  $\beta 2$  gp I vezuje sa fosfatidilserinom  
na ćelijama u apoptozi (6). Većina aCL antitela prepoznaje  $\beta 2$  gp I vezan za kardiolipin ili za druge  
anjonske fosfolipide. Neka od AFA se vezuju za  $\beta 2$  gp I a ne i za kardiolipine (4, 6). S druge strane,  
AFA koja postoje u nekim infekcijama, vezuju se za fosfolipide u odsustvu  $\beta 2$  gp I. Antikardiolipinska  
antitela mogu unakrsno reagovati sa anti-DNK antitelima jer kardiolipin, kao i DNK, sadrži fosfodie-  
starske grupe. Uz AFA mogu postojati i antitela na protrombin, trombomodulin, ili druge proteine koji  
učestvuju u procesu koagulacije.

Antikardiolipinska antitela se otkrivaju kod 4, 8 % do 45% bolesnika sa SSK. Pope ih nalazi kod 4,8% bolesnika (11), Shoenroth (12), kao i Parodi kod 12% (2), Antonioli kod 13% (13), Assous kod 14% (14), Sanna kod 16% (izotip IgM) tj. kod 24% (izotip IgG) (15), Herrick kod 19-20% (16), Unikene kod 29% (17), i Sulik kod 45% bolesnika sa SSK (18).

Većina autora se slaže da se anti  $\beta$ 2 gp I antitela mogu otkriti kod 3 do 10% bolesnika sa SSK (2, 12, 14, 15, 19), mada ima i izveštaja o njihovoj znatno većoj učestalosti u SSK (13, 18). Većina bolesnika sa aCL antitelima su i anti- $\beta$ 2 gp I pozitivni. Bolesnici sa SSK mogu biti aCL negativni, ali anti- $\beta$ 2 gp I pozitivni (5).

Antifosfolipidna antitela nisu dijagnostički značajna za SSK, ali su od potencijalnog značaja za procenu stanja bolesnika. Zapažena je veza aCLa antitela sa plućnom hipertenzijom i trombozama kod bolesnika sa SSK (13). Pojava anti- $\beta$ 2 gp I antitela je takođe u pozitivnoj korelaciji sa plućnom hipertenzijom bolesnika sa SSK (19, 20).

Kod bolesnika sa SSK može se pojaviti sekundarni AFS, i AFA u njihovim serumima su većinom specifična za  $\beta$ 2 gp I (5).

Antitela specifična za kompleks fosfatidilserin / trombin su dokazana kod 16% bolesnika sa SSK. Kod bolesnika sa ovim antitelima češće su periferna ishemija, tromboembolije, plućna hipertenzija i fibroza pluća (21). Prisustvo antitela specifičnih za taj kompleks, u SSK ukazuje na zahvatanje krvnih sudova. Ta antitela su otkrivena kod 37% bolesnika sa SSK kod kojih se pojavljuju plućna hipertenzija i teleangiektazije (15).

U generalizovanoj morfeji je kod 77% bolesnika dokazan LA, a kod 28 – 61% bolesnika aCL antitela klase IgG, odnosno klase IgM (22). Reagini nisu značajni u SSK.

Znatan broj autora, međutim, nije potvrdio vezu AFA sa posebnim kliničkim manifestacijama bolesnika sa SSK (2, 11, 12, 14, 18), pa su ona i dalje predmet istraživanja.

## LITERATURA

1. Petrović R. Antifosfolipidni sindrom. U: Pilipović N. Reumatologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000: 408-414.
2. Petrović R, Srejić Lj, Bukilica M. Antifosfolipidna antitela u dijagnostici reumatskih bolesti. *Balneoclimatologia* 2002 Supl 1; 26: 177-186.
3. Parodi A, Drosera M, Barbieri L, Rebori A. Antiphospholipid antibody system in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001; 40(1): 111-112.
4. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. Review Article *The New England Journal of Medicine* N Engl J Med 2002; 346(10): 753-763.
5. Cervera R, Piette JC, Khanashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5): 1019-1027.
6. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome In: Ruddy S, Harris E Sledge CB editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia-London-New York: WB Saunders, 2001: 1145-1152.
7. Shur PH, Shmerling RH. Laboratory tests in rheumatic diseases In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors. *Rheumatology*. Edinburgh-London- New York-Oxford-Philadelphia-St Louis-Sydney-Toronto: Elsevier, 2003: 199-214.

8. Srejić Lj, Bukilica M, Petrović R, Janićijević G, Damjanov N, Mirčetić V. The incidence of anticardiolipin antibodies in weak, moderate, and strong lupus anticoagulant positive patients. Abstract. *Autoimmunity Reviews* 2002; 1; (1-2): 94.
9. Harris EN. Evaluation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 april 1986. *Clin Exp Immunol* 1987; 68(7): 215-222.
10. Harris EN. Antiphospholipid antibodies. *Br J Hematol* 1990; 74(3): 1-9.
11. 11)Pope JE, Thompson A. The frequency and significance of anticardiolipin antibodies in scleroderma. *J Rheumatol* 2000; 27(6): 1450-1452.
12. Schoenroth L, Fritzler M, Lonzetti L, and Senecal J-L Antibodies to beta2 glycoprotein I and cardiolipin in SSc. Letter. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(2): 183-184.
13. Antonioli C-M, Danieli E, Airo P, Cattaneo R, Tincani A. More on anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(6): 589-590.
14. Assous N, Allanore Y, Batteux F, Meune C, Toulon P, Weill B, Kahan A. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(2): 199-204.
15. Sanna G, Bertolaccini M L, Mameli A, Hughes G R V, Khamashta MA, Mathieu A. Antiphospholipid antibodies in patients with scleroderma: prevalence and clinical significance *Ann Rheum Dis*, December 1, 2005; 64(12): 1795-1796.
16. Herrick AL, Heaney M, Hollis S and Jayson MI. Anticardiolipin, anticentromere and anti-Scl-70 antibodies in patients with systemic sclerosis and severe digital ischaemia *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1994; 53(2): 540-542
17. Unikiene D, Misiuniene N. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic connective tissue diseases. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39(5): 454-459.
18. Sulik A, Kowal-Bielecka O, Domyslawska I, Chwiecko J, Sierakowski S. The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in the patients with systemic sclerosis--preliminary report. *Rocz Akad Med Bialyst.* 2005; 50 (Suppl 1): 228-231.
19. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Igarashi A, Soma Y, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by ELISA using  $\beta$ 2-glycoprotein I ( $\beta$ 2-GPI) in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1996; 105(4): 475-479.
20. Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K, Soma Y, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology* 2000; 39 (8): 1269-1271
21. Hasegawa M, Sato S, Yanaba K, Komura K, Yamazaki M, Takehara K. Autoantibodies against phosphatidylserine-prothrombin complex in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(11): 1514-1517.
22. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(8): 771-774.

**SUMMARY***Institute of Rheumatology, Belgrade***ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS**

VLADIMIR MIRČEĆIĆ AND LJILJANA SREJIĆ

Antiphospholipid antibodies (AFA) specifically recognize negatively charged phospholipid molecules, mainly cardiolipin, but also phosphatidylserine, phosphatidylcholine, and phosphatidylethanolamine bound to plasma cofactor proteins. The most important cofactor is  $\beta 2$  glycoprotein I ( $\beta 2$  gp I). There are some other cofactors e. g. thrombomodulin, prothrombin, kininogen, precalikrein, factor XI, C protein, annexin V, S protein, and others. Antiphospholipid antibodies are a group of antibodies differing in specificities for different combinations of certain phospholipids bound to several cofactors, so that some AFA bind phosphatidylcholine, phosphatidylserine, or phosphatidylethanolamine, instead of cardiolipin. Some AFA bind  $\beta 2$  gp I, whereas cardiolipins are not needed. We distinguish AFA subgroups regarding detection methods needed. In that way, we recognize antibodies causing false positive syphilis serological tests (reagins) detected using VDRL test, lupus anticoagulant (LA) detected by abnormal blood coagulation tests, anticardiolipin antibodies (aCL antibodies) recognizing complex phospholipid - cofactor, and anti- $\beta 2$  gp I antibodies. Anticardiolipin antibodies as well as anti- $\beta 2$  gp I antibodies can be detected by ELISA. Majority of aCL positive SSc patients are also anti- $\beta 2$  gp I positive. Majority of AFA in SSc patients with secondary AFS bind to  $\beta 2$  gp I. Anticardiolipin antibodies have no diagnostic significance in Systemic Sclerosis (SSc). They are present in 4, 8-45% SSc patients. There is a positive correlation of aCL antibodies with pulmonary hypertension as well as with thrombosis in SSc patients. Anti- $\beta 2$  gp I antibodies are not of diagnostic value in SSc. They are present in 5-10% SSc patients, correlating with pulmonary hypertension. Antibodies to phosphatidylserin / thrombin complex are present in 16% SSc patients with peripheral ischemia, thromboembolism, pulmonary hypertension and fibrosis. Reagins are not of any significance in SSc.

*Key words: Antiphospholipid antibodies, anticardiolipin antibodies, anti- $\beta 2$  gp I antibodies, lupus anticoagulant.*



---

Centar za oftalmologiju dr Suvajac - Beograd<sup>1</sup>  
KBC " Bežanijska kosa" - Beograd<sup>2</sup>,  
Klinički centar Srbije – Institut za očne bolesti - Beograd<sup>3</sup>

## PROMENE NA OKU U ANTIFOSFOLIPIDNOM SINDROMU

GORDANA SUVAJAC<sup>1</sup>, LJUDMILA STOJANOVIĆ<sup>2</sup>, SVETISLAV MILENKOVIĆ<sup>3</sup>

*KRATAK SADRŽAJ: Antifosfolipidni sindrom (AFS) je stanje hiperkoagulabilnosti krvi sa veoma različitim simptomatologijom uključujući i očnu, a karakteriše se arterijskim i/ili venskim trombozama i ponovljenim gubicima ploda u prisustvu antifosfolipidnih antitela (aFL). Antifosfolipidna antitela su heterogena grupa antitela, u koje spadaju imunoglobulini različitih klasa koji reaguju sa različitim antigenskim strukturama fosfolipida. Primarni AFS se ispoljava izolovano, a sekundarni AFS nastaje u okviru nekog drugog patološkog stanja. Očne i neurooftalmološke manifestacije se mogu javiti kako kod primarnog tako i kod sekundarnog AFS kao arteritis retine, retinalne venske okluzije, ishemička optička neuropatija, tranzitorni gubitak vida - amaurosis fugax, diplopije i dr. Najčešće promene kod sekundarnog AFS-a su okluzija centralne retinalne arterije i vene (OACR, OVCR) koje kada se jave kod mladih ljudi treba da pobude sumnju na AFS. Bilateralnost promena ima značaj jer dovodi u pitanje funkciju oka i češće je povezana s lošom vitalnom prognozom.*

*Ključne reči: antifosfolipidni sindrom, promene na oku, neurooftalmološke promene.*  
*Acta rheum Belgrad 2006; 36(1-2):41-49*

### UVOD

Antifosfolipidni sindrom je autoimunska oboljenja koje se odlikuje prisustvom antifosfolipidnih antitela (aFL) i trombozom vena i/ili arterija i/ili ponovljenim gubicima ploda (1). Prvi put je opisan 1983. od strane Hughesa i sar. (2) i predstavlja široko polje interesovanja u svim oblastima medicine. O tome govore mnogobrojni radovi i 11 međunarodnih kongresa posvećenih svim aspektima kliničkih manifestacija AFS i upoznavanju mehanizama delovanja heterogene grupe aFL i mogućnostima lečenja bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom.

U SAD se svake godine registruje 35. 000 novih slučajeva AFS udruženog sa trombozama i to u mlađoj populaciji (1). Hiperkoagulabilnost pogađa sve krvne sudove na svakom vaskularnom segmentu sa veoma različitim simptomatologijom (3) uključujući i okularne manifestacije. Najčešća okularna manifestacija je pojava retinalnih tromboza, pre svega kod mladih ljudi (4, 5). Pojava retinalne okluzije i mehanizmi njenog nastanka su nedovoljno objašnjeni. Visok nivo antifosfolipidnih antitela igra značajnu ulogu u patogenezi (6). Zna se da su oni indikatori povećane sklonosti ka trombozi koju takođe mogu izazvati i proinflatorni citokini. Medijatori inflamacije naročito IL-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ ), IL-6 i IL-8 (interleukin 6 i 8) mogu aktivirati monocite i endotelijalne ćelije što ima za posledicu ekspresiju tkivnog faktora koji je ključni činilac inicijalne prokoagulantne aktivacije (7).

Ranije se smatralo da su promene na oku relativno retke manifestacije antifosfolipidnog sindroma.

U većini radova nailazimo na podatak da su okluzije retinalnih vena najčešće, međutim, nalaze se u svega 1% bolesnika. U ciljnim studijama nailazimo na mnogo veću zastupljenost očnih promena u okviru ovog sindroma i taj procenat se kreće 15-88% (1,6). Ovaj procenat govori o visokoj učestalosti očnih manifestacija i potrebi da se na njih više misli kada se radi o obolelima kako od primarnog tako i sekundarnog oblika AFS. Generalno AFS se javlja kod mladih ljudi, ponekad i dece (5) i može dovesti u opasnost očnu i životnum prognozu. Kod dece AFS može biti udružen sa infekcijama, autoimunskim i metaboličkim oboljenjima te je postavljanje dijagnoze teško. Dijagnoza je otežana i zbog toga što kod dece, najčešće, ne postoje faktori rizika (hipertenzija, ateroskleroza, pušenje i dr.) mada oni nisu uvek isključeni. Uloga oftalmologa u ranom otkivanju i prevenciji teških oblika ovog sindroma, koji mogu biti fatalni za pacijenta, veoma je značajna jer su očne manifestacije vrlo često prvi znak bolesti i pacijenti, zbog problema sa vidom, brzo traže pomoć oftalmologa. Zbog ovoga u svim stanjima neobjašnjenih tromboza retinalnih arterija i vena kao i neobičnih okularnih inflamacija, naročito kod mladih osoba, treba misliti na AFS.

Promene mogu zahvatiti sve strukture oka a mogu biti lokalizovane kako na prednjem tako i na zadnjem segmentu oka (8, 9).

## DIJAGNOSTIKA

Na osmom Međunarodnom simpozijumu o aFL, 1998. godine u Sapporou (Japan), postignuta je internacionalna usaglašenost stava o kliničkim pojavama za klasifikaciju AFS i utvrđeni » Preliminarni kriterijumi za klasifikaciju AFS« (1).

Primarni AFS (PAFS) se definiše u odsustvu osnovne bolesti, dok se sekundarni AFS ispoljava u okviru nekog drugog patološkog stanja, odnosno kada se njegovi znaci i simptomi pojavljuju kod bolesnika sa nekom autoimunskom bolešću (pre svega u sistemskom eritemskom lupusu - SEL).

U dijagnostici AFS se primenjuju dve vrste testova: a) fosfolipid-zavisni testovi koagulacije za detekovanje lupusnog antikoagulansa (LA); b) imunski testovi za dokazivanje antikardiolipinskih antitela (aKL), drugih anionskih fosfolipida kao i antitela na proteinske kofaktore, koji vezuju fosfolipide, u prvom redu  $\beta$ -2 glikoprotein I ( $\beta$ 2-GPI), proteine C i S.

Oftalmološki pregled mora biti detaljan i uključuje (10):

- *Ispitivanje vidne oštine*
- *Merenje intraokularnog pritiska (aplanaciona metoda)*
- *Ispitivanje motiliteta*
- *Biomikroskopski pregled*
- *Pregled očnog dna direktnom i indirektnom oftalmoskopijom*

U nekim slučajevima je potrebno uraditi dodatne analize kao što je:

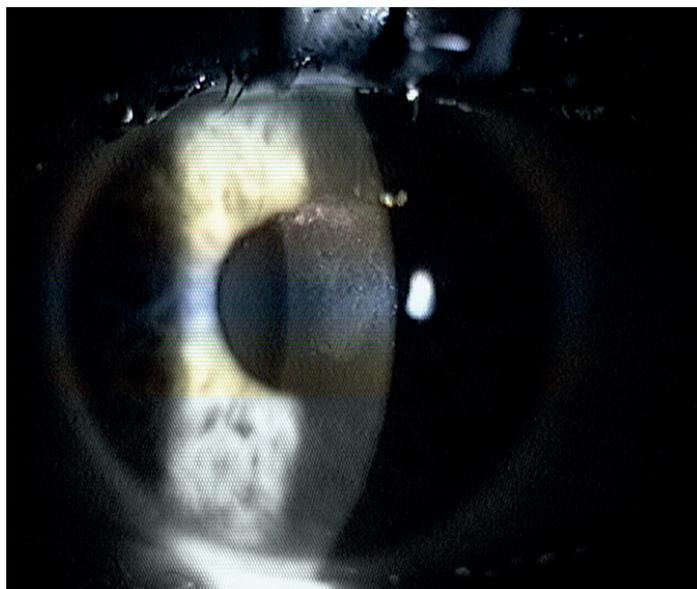
- *Ultrazvučni pregled*
- *Fluoresceinska angiografija (FA)*
- *Okularna kompjuterizovana tomografija (OCT)*
- *Kompjuterizovano vidno polje (CVP) u slučaju neurooftalmoloških promena.*

Retinalna venska okluzija može biti udružena sa sistemskom hipertenzijom, dijabetesom, oboljenjima srca, sistemskim oboljenjima kao što je sistemski eritemski lupus (SEL) i Wegenerova granulomatoza. Stoga u cilju postavljanja dijagnoze primarnog ili sekundarnog AFS važno je uraditi dobru diferencijalnu dijagnozu.

## PROMENE NA PREDNJEM SEGMENTU OKA

Na prednjem segmentu oka se u sklopu, kako primarnog tako sekundarnog AFS, može ispoljiti najrazličitija simptomatologija a najčešće se opisuju (11, 12): • Umerene telangiektazije • Mikroaneurizme • Suvo oko • Episkleritis i skleritis • Iridociklitis • Uveitis • Keratitis.

Po Castanoneu promene na prednjem segmentu su zastupljene kod 35% dok ispitivanja E. Miserocchi i saradnika pokazuju znatno veći procenat od 76% (6). Promene na kapcima su od velikog dijagnostičkog značaja a mogu biti u vidu telangiektazija, eritema, purpure (12). »Keratoconjunctivitis sicca« se retko viđa kod primarnog AFS a dosta često kod sekundarnog, najčešće udruženog sa SEL i nastaje kao posledica suvog oka, a može se manifestovati sa blagim ili težim subjektivnim i objektivnim smetnjama. Najčešća očna manifestacija kod sekundarnog AFS udruženog sa SEL na prednjem segmentu oka je punktatna epitelijalna keratopatija (slika 1.)



*Slika 1*

Osim toga na periferiji rožnjače mogu postojati tri tipa promena (13):

1. *Asimptomatsko, neinfektivno marginalno istanjenje*
2. *Marginalni infiltrati*
3. *Marginalna ulceracija sa infiltracijom i vaskularizacijom*

Više od 45% pacijenata sa skleritisom, naročito nekrotizirajućeg tipa imaju neko sistemsko oboljenje među kojima spada i SEL sa ili bez AFS (13). Skleritis se može ispoljiti kao (14, 15, 16):

a) *Prednji :*

- *Difuzni*
- *Nodularni*
- *Nekrotizirajući sa ili bez inflamacije*

b) *Zadnji skleritis kao ređa pojava.*

Subjektivnu simptomatologiju karakteriše: Bol, suženje, pad vida, fotopsije, tranzitorne diplopije, promene u vidnom polju (17).

## PROMENE NA ZADNJEM SEGMENTU OKA

Istraživanja nekih autora ukazuju na visok procenat promena na zadnjem segmentu oka, 84% (6), od toga:

- *retinalni vaskulitis 60%*
- *vitritis 38%*
- *ablacija retine 15%*
- *zadnji skleritis 7%*
- *Okluzija centralne retinalne arterije (OACR) 7%*



Slika 2. *Okluzija ACR Slika*



3. *Tromboza VCR*

Najčešće su izražene vaskularne retinalne tromboze koje mogu biti unilateralne i bilateralne (18, 19, 20). Mogu se javiti kako kod primarnog tako i kod sekundarnog AFS (19, 21, 22). Kod sekundarnog se najčešće radi o malim arterijskim okluzijama ponekad sa neovaskularizacijom. Mogu se ispoljiti u obliku izvijuganosti, dilatacije vena, cotton-woll eksudata i hemoragija najčešće na periferiji očnog dna (17, 18).

U radovima nekih autora nalazimo da postoji bitna razlika u učestalosti retinalnih vaskularnih lezija kod primarnog i sekundarnog AFS kao i da njihova učestalost kod SEL bez AFS iznosi samo 0,9%.

Ekstraokularne tromboze 69,2% kod udruženosti sa AFS u poređenju sa 22,8% bez AFS (21). Česta manifestacija je amaurosis fugax

Kontraverzna su mišljenja autora o prevalenci AFS u slučaju retinalnih venskih okluzija. Glaced-Bernard i sar. (23) u prospektivnoj studiji pacijenata sa retinalnim vaskularnim poremećajem nalaze da samo 5% pacijenata je imalo značajno povećanje aFL. Giordano i saradnici takođe smatraju da aFL nemaju ulogu u vaskularnim okularnim okluzijama (24). Nasuprot njima Sobo i Soriano, u svojoj prospektivnoj kontrolisanoj studiji, nalaze da od 40 pacijenata sa retinalnim vaskularnim okluzijama 65% je imalo venske okluzije, 20% arterijske, 5% kombinovane arterijsko-venske okluzije i 10% je imalo vaskulitis i venske retinalne okluzije (25). Coniglio i sar. (26), takođe nalaze da čak 33% pacijenata sa primarnim AFS ima retinalne venske okluzije i smatraju da testiranje aFL može biti korisno kod retinalnih venskih okluzija.

Primarni antifosfolipidni sindrom i druge hereditarne forme trombofilije kao što je Leiden mutacija, hiperhomocisteinemija treba razmatrati u diferencijalnoj dijagnozi neobjašnjivih okluzija naročito mladih pacijenata koji nemaju druge faktore rizika (27, 28).

## NEUROOFTALMOLOŠKE PROMENE

U patogenezi nastanka neurooftalmoloških promena kod AFS značajnu ulogu igraju aFL koja najverovatnije dovode do demijelinizacije i aksonske destrukcije (12, 29) zbog nastanka tromboza sitnih krvnih sudova koji ishranjuju f. opticus. U 75% slučajeva tromboze i okluzije su lokalizovane u malim i srednjim cerebralnim arterijama dovodeći do infarkta mozga. Tranzitorni ishemični atak mozga razvije se kod 15% bolesnika sa različitom simptomatologijom u koju spada i poremećaj vida (30, 31). Optička neuropatija je česta manifestacija kod pacijenata obolelih od SEL često je bilateralna a posledica je "generalnog" neurološkog oboljenja zasnovanog na različitim imunskim mehanizmima. Kod bolesnika sa AFS optička neuropatija je najčešće unilateralna i može se smatrati "fokalnim" neurološkim poremećajem nastalim kao posledica tromboze cilijarnih krvnih sudova (29). Neurooftalmološke promene kod AFS se mogu ispoljiti kao:

### 1. Prednja nearteritička ishemička optička neuropatija (NAION)

Nastaje kao rezultat infarkta prednjeg dela papile zbog insuficijencije grana zadnjih kratkih cilijarnih sudova (28). Karakteriše se: bledim edemom papile uz crtaste hemoragije, padom vida, poremećajem kolornog vida, aferentnim pupilarnim blokom, normalnim nalazom retinalnih krvnih sudova, normalnom horoidalnom cirkulacijom (FA) i sitnim, tačkastim defektima na komjuterizovanom vidnom polju.

### 2. Retrobulbarni neuritis

Retrobulbarni neuritis predstavlja veliki dijagnostički problem, naročito kod pacijenata obolelih od SEL kada se najčešće pomisli na retrobulbarni neurit u okviru multiple skleroze. Karakteriše se iznenadnim padom vida, unilateralnim poremećajem kolornog vida i promenama u retrobulbarnom delu

optikusa koje se mogu registrovati ultrazvučnim pregledom. I u ovim slučajevima promene nastaju u sklopu sekundarnog AFS (29).

### 3. Orbitalni ishemički sindrom kod katastrofičnog AFS

Katastrofični AFS je retka (do 2% bolesika sa AFS) izuzetno teška forma AFS, sa jasno definisanim manifestacijama i visokim morbiditetom i mortalitetom.

Okularne manifestacije kod katastrofičnog AFS su: bilateralna oftalmopareza, proptoza, povećanje intraokularnog pritiska, nekroza orbitalnog tkiva (32).

## LEČENJE

Iako je publikovano mnogo radova koji se bave patogenezom i kliničkim manifestacijama AFS ima relativno malo kontrolisanih kliničkih studija koji se bave terapijskim aspektima. Obzirom na visok nivo recidivirajućih tromboza cilj terapije je, pre svega, tromboprofilaksa antiagregacionim sredstvima u slučaju primarno arterijskih lokalizacija, odnosno antikoagulantna u slučaju venskih tromboza.

Preporučena terapija venskih tromboza je primena heparina, koja se nastavlja peroralnom antikoagulantnom terapijom (varfarin i dr.). Dužina trajanja primenjene terapije zavisi od lokalizacije i od rasprostranjenosti okluzivnih promena.

U literaturi je, poslednjih godina, opisano više slučajeva uspešno lečenih od AFS relativno novim agensima: humanim intravenskim imunoglobulinima (IVIG), primena izmene plazme (plazmafereza), trombolitička terapija (urokinaza kod trombotičke mikroangiopatije), primena rekombinantnog aktivatora tkivnog plazminogena i dr.

U slučaju retinalnih venskih tromboza i postojanja neovaskularizacija primenjuje se panretinalna argon laser fotokoagulacija koja ima za cilj da spreči pojavu novih tromboza i pojavu komplikacija koje mogu biti uzrokovane generalizovanom ishemijom očnog dna (neovaskularni glaukom). Sa istim ciljem neki autori navode primenu hiperbarične komore (13).

Šematski bi osnovni principi terapije mogli izgledati: • Antikoagulantna • Antiagregaciona • Imunosupresivna • Novi modaliteti (IVIG, plazmafereza i dr.) • Panretinalna argon laser fotokoagulacija (tromboza vena i neovaskularizacija).

## ZAKLJUČAK

Mnogobrojni ciljni radovi u oblasti oftalmopatologije, a vezani kako za primarni tako i sekundarni AFS, ukazuju da očne promene nisu ni malo zanemarljive i da su zastupljene, moglo bi se reći, u visokom procentu (15 – 88%). Najčešće okularne manifestacije u slučaju AFS su okluzije arterija i vena retine kod osoba mlađih od 50 godina bez postojanja riziko faktora. U svim ovim stanjima, naročito ako se radi o rekurentnim okluzijama, oftalmolog treba da misli i na AFS. Rezultati svih većih studija ukazuju na neophodnost dijagnostike antifosfolipidnih antitela kod bolesnika sa padom vida u sklopu različite patologije uključujući kako sistemske bolesti vezivnog tkiva tako i druga autoimunska oboljenja.

Želeli smo da ukažemo na značaj očnih promena kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom i neophodnost oftalmološke kontrole o čemu govore istraživanja velikih multicentričnih studija.

## LITERATURA

- 1 Durrani OM, Gordon C, Murray PI. Primary anti-phospholipid antibody syndrome (APS). *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 215-38.
- 2 Hughes G. R. V. , Gharavi A. E. , Harris A. E. »The anticardiolipin syndrome«. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
- 3 Shoenfeld Y, Stojanovic Lj. Antifosfolipidni sindrom. U: *Autoimune bolesti*. Beograd: KBC »Bežanijska kosa«, 2004: 66-73.
- 4 Giordano N, Senesi M, Battisti E, Traversi C et al. Antiphospholipid antibodies in patient with retinal vascular occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 128-129.
- 5 Hartnett ME, Laposata M, Van Cott E. Antiphospholipid antibody syndrome in a six-year-old female patient. *Am J Ophthalmol* 2003; 542-544.
- 6 Miserocchi E, Baltatzis S, Foster CS. Ocular features associated with anticardiolipin antibodies: descriptive study. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 451-456.
- 7 Giorgio D, Gabrieli CB, Bonomo L. The clinico-ophthalmological spectrum of antiphospholipid syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6: 269-273.
- 8 Zink JM, Singh-Parikhshak R, Johnson CS, Zaks DN. Hypopyon uveitis associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Greaves Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 386-8.
- 9 Ang LP, Yap EY, Fam HB. Bilateral choroidal infarction in a patient with antiphospholipid syndrome: a case report. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28: 326-8.
- 10 Behbehani R, Sergott RC, Savino PJ. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnostic aspects. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 483-5.
- 11 Castanon C, Amigo MC, Banales JL, Nava A, Reyes PA. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology* 1995; 256-62.
- 12 Paović SA, Milenković S, Zlatanović G. *Sistemski lupus erythematosus*. U: *Sistemske Bolesti Oka*. Beograd: Draslav Partner, 1993: 69-75.
- 13 Kanski JJ. Keratitis in systemic collagen vascular disorders. In: *Clinical Ophthalmology*. Oxford: Butterworth Heinemann, 2004; 122-124.
- 14 Milenković S, Jaković N, Ivančević-Milenković M. Skleritis kod sistemskih oboljenja. *Medicinska istraživanja* 1995; 28(1): 48-51.
- 15 Watson P, Ortiz JM. *Color atlas of scleritis*. London: Mosby-Wolfe, 1995.
- 16 Watson P, Hazelman. *The sclera and Systemic Disorders*. London: W. B. Sanders, 1976: 238-246.
- 17 Demirci FY, Kucukkaya R, Akarcay K et al. Ocular involvement in primary antiphospholipid syndrome. *Int Ophthalmol* 1998; 323-9.
- 18 Sobocki R, Korporowicz D, Terapinska-Pakula K. Ophthalmic signs in antiphospholipid syndrome. *Klin Oczna* 2004; 106: 661-3.

- 19 Trojet S, Lukil I, . El Afrit MA et al. Bilateral retinal vascular occlusion during antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *J Fr Ophthalmol* 2005; 28: 503-507.
- 20 Milenković S, Kosanović-Jaković N. Retinalne okluzivne bolesti. U: *Macula*. Beograd: Napredak, 2001: 84-92.
- 21 Ermakova NA, Alekberova ZS, Reshetniak TM, Kalashnikova LA, Kosheleva NM. Retinal vascular lesions in systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome. *Vestn Oftalmol* 2005; 121: 31-6.
- 22 Au A, O'Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations, visual outcomes, complications and treatment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32: 87-100.
- 23 Glaced-Bernard A, Bayani N, Chretien P et al. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 790-795.
- 24 Giordano N, Senesi M, Battisti E, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with retinal vascular occlusions. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 128-9.
- 25 Cobo-Soriano R, Sanchez-Ramon S, Aparicio MJ, et al. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 725-32
- 26 Coniglio M, Platania A, Di Nucci GD et al. Antiphospholipid-protein antibodies are not an uncommon feature in retinal venous occlusions. *Tromb Res* 1996; 83: 183-188.
- 27 Dori D, Beiran I, Gelfand Y, Lanir N, Scharf J et al. Multiple retinal arteriolar occlusions associated with coexisting primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden mutation. *Am J Ophthalmol* 2000; 106-108.
- 28 Srinivasan S, Fern A, Watson WH, McColl MD. Reversal of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with coexisting primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden mutation. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 671-673.
- 29 Giorgi D, Ballaco Gabrieli C. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): Clinical features, pathogenesis, review of the literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis. *Clin Reumatol* 1999; 8: 124-131.
- 30 Stojanović Lj. "Maske " antifosfolipidnog sindroma. Beograd, 1997; 1-102.
- 31 Stojanović Lj. Neuropsihijatrijske promene u sistemskom eritemskom lupusu. Doktorska disertacija. Beograd: Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu, 1999.
- 32 Vaphiades MS, Brock W, Brown HH, Petursson G, Westfall CT. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome manifesting as an orbital ischemic syndrome. *Neuroophthalmol* 2001; 21: 260-3.

## SUMMARY

*Ophthalmology Centre Dr. Suvajac – Belgrade*

*Clinical Centre »Bežanijska kosa« – Belgrade*

*Clinical Centre of Serbia - Institute of Ophthalmology - Belgrade*

# OCULAR CHANGES ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

GORDANA SUVAJAC\*, LJUDMILA STOJANOVIĆ, SVETISLAV MILENKOVIĆ

Antiphospholipid syndrome (APS) is state of the increased hypercoagulability with very heterogeneous symptomatology including ocular manifestations and is characterized by arterial and/or venous thrombosis and repeated pregnancy loss in the presence of antiphospholipid antibodies (aPL). Antiphospholipid antibodies are heterogeneous group of immunoglobulins that react with various phospholipids antigens. In diagnosis of APS two different tests are used: a) phospholipid-dependent coagulation tests for detection of lupus anticoagulant (LA); b) immunologic tests for detection of anticardiolipin antibodies (aCA), other anionic phospholipids and antibodies directed toward protein cofactors that bind phospholipids, like  $\beta$ -2 glycoprotein I ( $\beta$ 2-GPI) and proteins C and S. Primary APS is defined in absence of primary disease, while secondary APS is expressed as part of some other pathological state. Ocular and neuroophthalmologic manifestations can be present in both primary and secondary APS and include: retinal arteritis, retinal venous occlusions, ischemic optic neuropathy, transit loss of vision, amaurosis fugax, diplopias and other. The most common changes seen in secondary APS are occlusion of central retinal artery and vein (OACR, OVCR), and when seen in younger patients this changes could imply APS. Bilateral changes are more significant because they can seriously impair ocular function and are more often associated with bad vital prognosis.

*Key words: antiphospholipid syndrome, ocular changes, neuroophthalmologic changes*



## PROCENA STEPENA AKTIVNOSTI I OŠTEĆENJA U JUVENILNOM DERMATOMIOZITISU

GORDANA SUŠIĆ

*KRATAK SADRŽAJ: Juvenilni dermatomiozitis (JDM) je najčešća idiopatska inflamatorna miopatija dečjeg uzrasta. Prateći bolesnika sa JDM lekar mora da obuhvati sve aspekte bolesti: aktivnost, oštećenje i poednako važnu psihološku i socijalnu dimenziju, odnosno kvalitet života koji je u manjoj ili većoj meri izmenjen. Internacionalna grupa za ispitivanje miozitisa i kliničke studije (IMACS) i Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), nezavisno jedna od druge, definisale su ove aspekte kroz nekoliko pokazatelja koji se mogu kvantitativno izraziti. Aktivnost bolesti je obuhvaćena kroz više oblasti - domena: opšta procena lekara i roditelja i /ili bolesnika pomoću vizuelne analogne skale (VAS), mišićna snaga koja se procenjuje manuelnim mišićnim testom (MMT) i Childhood myositis assesement scale (CMAS), laboratorijske analize koje obuhvataju mišićne enzime, funkcijski status pomoću Childhood health assesement questionnaire (CHAQ), globalna procena aktivnosti pomoću dva instrumenta: Disease activity scor (DAS) i Myositis disease activity assesement tool (MDAA) i kvalitet života koji se procenjuje preko Childhood health questionnaire (CHQ). Obzirom da je bolest hroničnog toka vremenom dolazi do akumuliranja ireverzibilnih promena koje su posledica inflamacije, toksičnog efekta primenjene terapije i interkurentnih oboljenja. Pokazatelji oštećenja su: globalna procena lekara (VAS), funkcijski status (CHAQ), rast i razvoj (telesna visina i masa, pubertetski stadijum po Tanneru) mišićna snaga procenjena pomoću CMAS i globalna procena oštećenja pomoću Myositis damage index (MDI). Ovako veliki broj mera i pokazatelja, pri čemu se pojedini pojavljuju i kod aktivnosti i kod oštećenja, ukazuje da još uvek nije moguće dati realnu procenu, a ni jasno razgraničiti aktivnost od oštećenja, posebno tokom dužeg trajanja bolest. Zato je celishodnije govoriti o težini bolesti. Neophodne su dalje prospektivne studije koje bi procenile validnost i pouzdanost predloženih pokazatelja i njihovu primenljivost u kliničkoj praksi.*

*Ključne reči: juvenilni dermatomiozitis, aktivnost, oštećenje, kvalitet života, prognoza, Acta rheum Belgrad 2006; 36(1-2): 51–55*

Juvenilni dermatomiozitis (JDM) je najčešći oblik idiopatske inflamatorne miopatije (IIM) dečjeg uzrasta. Obzirom da je osnovni patofiziološki proces vaskulitis bolest ima multisistemska kliničku prezentaciju. To ovu bolest čini specifičnom i izdvaja je od dermatomiozitisa odraslih. Manifestacije su prisutne predominantno na koži i u mišićima, ali se promene sreću i na drugim unutrašnjim organima (gastrointestinalnom traktu, plućima, srcu) (1).

Juvenilni dermatomiozitis je bolest hroničnog toka u kome se smenjuju faze egzacerbacije i remisije. Obolelo dete zahteva kontinuirani nadzor lekara koji treba prilikom rutinskih pregleda da proceni koliko je bolesnik bolje ili lošije u odnosu na prethodni pregled. Pojam aktivnost podrazumeva skup reverzibilnih manifestacija koje su direktna posledica inflamacijskog procesa u tkivima i organima (2). Drugi važan aspekt bolesti jeste oštećenje, koje podrazumeva ireverzibilne i kumulativne promene u

anatomiji i fiziologiji organa i sistema koje mogu da nastanu kao posledica bilo inflamacijskog procesa tj. same bolesti, toksičnog efekta lekova ili interkurentnog oboljenja (3).

Postoji potreba da se svi aspekti bolesti jasno definišu, kvantitativno izraze i standardizuju što bi omogućilo racionalniji terapijski pristup i bolju procenu efekta lečenja.

Dve internacionalne organizacije koje su okupile eminentne stručnjake iz ove oblasti, definisale su tri osnovna aspekta JDM: aktivnost, oštećenje i kvalitet života kroz nekoliko pokazatelja koji se mogu kvantitativno izraziti. To su Internacionalna grupa za ispitivanje miozitisa i kliničke studije (IMACS) i Internacionalna organizacija za sprovođenje kliničkih studija u pedijatrijskoj reumatologiji (PRIN-TO) (4, 5) Prva od njih obuhvata osim JDM i ostale IIM odraslih. Razlike u predloženim pokazateljima između ove dve grupe su minorne.

Aktivnost bolesti je obuhvaćena kroz više oblasti - domena: 1) opšta procena lekara; 2) opšta procena roditelja i /ili bolesnika; 3) mišićna snaga; 4) funkcijski status; 5) laboratorijske analize - mišićni enzimi; 5) globalna procena aktivnosti; 6) kvalitet života.

Lekar procenjuje aktivnost bolesti pomoću vizualne analogne skale (VAS) ili pomoću Likertove 5-ostepene skale, uzimajući u obzir kompletni fizički pregled bolesnika, laboratorijske analize i opšti utisak. Ova procena je značajna jer može da razgraniči aktivnost od oštećenja. Roditelj odnosno bolesnik, ukoliko se radi o detetu koje je starije od 12 godina, takođe procenjuju aktivnost na VAS.

U evaluaciji aktivnosti bolesti primarno mesto pripada proceni mišićne snage koja odražava jačinu inflamacije u zahvaćenim mišićima. Pouzdanost ovih testova u mnogome zavisi od kooperabilnosti i motivacije bolesnika pri testiranju, kao i uzrasta. Mišićna snaga se procenjuje manuelnim mišićnim testom (MMT) i Childhood myositis assesment scale (CMAS). MMT je metod koji je široko prihvaćen u kliničkoj praksi i studijama i kod odraslih i kod dece sa IIM (6). Prednost je što se veliki broj pojedinačnih mišića može testirati, jednostavan je za izvođenje i nije potrebna posebna oprema, senzitan je, ali zahteva obučenog ispitivača. Njegov nedostatak je nepouzdanost kod dece mlađe od 5 godina.

CMAS je instrument kojim se mišićna funkcija može numerički izraziti u rasponu od 0-52, a objedinjuje mišićnu snagu i izdržljivost kroz 14 manevara, odnosno radnji koje su uobičajene aktivnosti svakodnevnog života. Za kompletno izvođenje je potrebno oko 15 minuta. Ovaj test je pokazao odličnu korelaciju sa drugim pokazateljima aktivnosti (konvergentna validnost) kao i unutarposmatračku i međuposmatračku pouzdanost. Ovaj instrument pruža mogućnost testiranja i mlađih bolesnika (od 2 godine) (7).

Od laboratorijskih analiza od značaja je određivanje mišićnih enzima (kreatin fosfokinaza-CPK, laktat dehidrogenaza -LDH, aspartat aminotransferaza -AST, alanin aminotransferaza- ALT i aldolaza) koji se oslobađaju iz oštećenih mišićnih vlakana. Ove analize su široko dostupne u kliničkoj praksi za razliku od drugih pokazatelja imunološke aktivnosti čija je detekcija rezervisana samo za visokospecijalizovane ustanove i čija još senzitivnost nije potvrđena u kliničkim studijama (solubilni receptor interleukina 2, antagonist receptora interleukina 1, neopterin, antigen zavisani od faktora VIII, potklase limfocita idr.).

Funkcijski status bolesnika reprezentuje Childhood health assesment questionnaire (CHAQ), čija je originalna, američka verzija prevedena na 32 jezika kroz jedinstven proces transkulturalne adaptacije (8). Upitnik kroz 69 pitanja obuhvata uobičajene aktivnosti svakodnevnog života (oblačenje, ustajanje, ishrana, hodanje, higijena, hvatanje i ostale aktivnosti), a roditelj (ili bolesnik ukoliko je stariji

od 12 godina) ocenjuje sposobnosti svog deteta u poslednje četiri nedelje ocenom od 0-3 (viša ocena –veći stepen nesposobnosti). Njegova validnost i pouzdanost je potvrđena u velikoj kohorti bolesnika sa juvenilnim idiopatskim artritismom u okviru projekta PRINTO (7). Feldman i sar. (1995) su prvi potvrdili konstruktivnu validnost i internu pouzdanost CHAQ u JDM, a to je potvrđeno i u kasnijoj studiji u grupi od 115 bolesnika (9, 10).

Kvalitet života je od izuzetne važnosti kod svake hronične bolesti, naročito kada se radi o adolescentima. U pitanju je populacija bolesnika koji se, u izuzetno vulnerabilnom periodu života, suočava sa ozbiljnom i dugotrajnom bolešću, koja nameće potrebu za redovnim, često višegodišnjim uzimanjem lekova, koja zahteva česte posete lekaru, laboratorijske preglede i brojne druge manje ili više bolne procedure (vađenje krvi, elektromiografija, biopsija idr.). Za procenu kvaliteta života uzet je Childhood health questionnaire (CHQ) koji kroz 99 pitanja obuhvata opšte zdravstveno stanje, fizičke aktivnosti, ponašanje, bol, zadovoljstvo deteta i porodične odnose (11).

Globalna procena aktivnosti se procenjuje pomoću dva instrumenta: Disease activity scor (DAS) i Myositis disease activity assesment tool (MDAA) (12, 13). DAS procenjuje jačinu i distribuciju kožnih promena, vaskulitisne promene, mišićnu slabost i funkcijski status. Upitnik je jednostavan za primenu u kliničkoj praksi pri čemu viši zbir označava veću fizičku nesposobnost. MDAA je instrument koji kvantitativno procenjuje stepen aktivnosti bolesti u mišićima, ali i drugih organa i sistema (koža, zglobovi, srce, pluća i gastrointestinalni trakt). On predstavlja kombinaciju dva sistema vrednovanja, jedan čini VAS, a drugi sistem je modifikovani indeks koji se koristi u sistemskom eritemskom lupusu (BILAG) (14). Prospektivna i retrospektivna validacija MDAA je u toku.

Bolest hroničnog toka kao što je JDM vremenom dovodi do akumuliranja ireverzibilnih promena građi i funkciji mišića i drugih vitalnih organa. Sa terapijske strane je veoma važno razgraničiti aktivnu bolest koja zahteva korekciju terapije, od oštećenja koje ne reaguje na primenu antiinflamatorne terapije. Kao pokazatelji oštećenja predloženi su: globalna procena lekara (VAS), funkcijski status (CHAQ), rast i razvoj (telesna visina i masa, pubertetski stadijum po Tanneru), procena mišićne snage (CMAS) i globalna procena oštećenja pomoću Myositis damage index (MDI) (13).

Indeks oštećenja u miozitisu (Myositis damage index -MDI) je instrument koji poput MDAA kombinuje dva sistema vrednovanja : VAS i upitnik koji je modifikacija Systemic Lupus International Collaborative Clinics (SLICC)/Amemerican College of Rheumatology (ACR) damage index (15). Uz pomoć MDI lekar procenjuje težinu oštećenja: mišića, kože, gastrointestinalnog trakta, pluća, srca, oka, skeletno-zglobnog, perifernog vaskulnog, endokrinog sistema, kao i prisustvo nekih infekcija i maligniteta.

Ovako veliki broj mera i pokazatelja, pri čemu se pojedini pojavljuju i kod aktivnosti i kod oštećenja, ukazuje da još uvek nije moguće dati realnu procenu, a ni jasno razgraničiti aktivnost od oštećenja, posebno tokom dužeg trajanja bolesti. Zato je celishodnije govoriti o težini bolesti. Neophodne su dalje prospektivne studije koje bi procenile validnost i pouzdanost predloženih pokazatelja i njihovu primenljivost u kliničkoj praksi.

## LITERATURA

1. Cassidy JT. Juvenile dermatomyositis. In: Cassidy JT, Petty RE, Eds. Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed. New York. Churchill Livingstone 2001: 465-504.
2. Miller FW, Rider LG, Chung YL, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2001; 40: 1262-73.
3. Rider LG. Assessment of disease activity and its sequelae in children and adults with myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 495-506.
4. Rider LG. Outcome assessment in the adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 935-77.
5. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovel D, Anderson-Gare B, Feldman BM, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2003; 42: 1452-59.
6. Hosping GP, Bhat US, Dubowitz V, Edwards RHT. Measurements of muscle strength and performance in children with normal and diseased muscle. *Arch Dis Child* 1976; 51: 957-63.
7. Lovel D, Lindsley CB, Rennebohm RM et al. Development of validated disease activity and damage indices for juvenile idiopathic inflammatory myopathies –II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): A quantitative tool for the evaluation of muscle function. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2213-9.
8. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Mallatía C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (suppl. 23): S1-S9.
9. Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, Stevens D, Silverman ED. Measuring in juvenile dermatomyositis: validity of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1995; 22: 326-31.
10. Huber AM, Hicks JE, Lachenbruch PA, Perez MD, Zemel LS, Rennebohm RM, et al. Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies. *J Rheumatol* 2001; 28: 1106-11.
11. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. The Child Questionnaire User's Manual, First Edition. ed. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1996.
12. Pachman LM. Imperfect indications of disease activity in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995.
13. Pilkington C, Murray K, Iseberg d, et al. Development of disease activity and damage indices for myositis: initial testing of four tools in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 2001; 19(suppl. 23): S1-9.
14. Hay EM, Bacon PA, Gordon C et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1993; 86: 447-458.
15. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.

**S U M M A R Y***Institute of Rheumatology, Belgrade***ASSESSMENT OF THE DISEASE ACTIVITY AND DAMAGE IN  
JUVENILE DERMATOMYOSITIS****GORDANA SUSIC**

Juvenile dermatomyositis is the most frequent idiopathic inflammatory myopathy in the childhood. Physician who follows a patient with JDM have to comprehend all of the aspects of the disease: activity, damage as well as very important psychosocial component, i. e. quality of life which is more or less impaired. International Myositis Assessment and Clinical Study Group (IMACS) and Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) independently have defined core set measures. Disease activity comprises several domains: physician and parent/patient global assessment by visual analog scale, muscle strength by Manual muscle testing (MMT) and Childhood myositis assessment scale (CMAS), laboratory assessment meaning serum enzymes derived from muscles, physical function by Childhood health assessment questionnaire (CHAQ), global disease activity tool by Disease activity score (DAS) and Myositis disease activity assessment tool (MDAA), and quality of life by Childhood health questionnaire (CHQ). Whereas JDM is chronic disease during the time irreversible changes become obviously as result of inflammation, toxic effect of therapy or other events. Damage core set measures are the follows : physician global assessment, physical function by CHAQ, growth and development (linear growth and sexual development), quality of life by CHQ, muscle strength CMAS, quality of life by CHQ and global disease damage tool Myositis damage index (MDI). There are number of measures and some of them are redundant, so it is clear that impossible to achieve real assessment and delineation between activity and damage, especially after years of active disease. So it is advisable to speak about disease severity. There is a need for prospective studies for assessing validity and reliability recommended core set measures and their applicability in clinical practice.

*Key words: juvenile dermatomyositis, core set measures, activity, damage, quality of life, outcome*



## FIZIKALNA TERAPIJA I REHABILITACIJA BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

MARIJATEREK, DANIJEL MARČETIĆ

*KRATAK SADRŽAJ: U lečenju bolesnika sa sistemskom sklerozom sem medikamentne terapije od velikog značaja je rehabilitacija, a u cilju postizanja što boljeg kvaliteta života bolesnika. Zadaci rehabilitacije su prevencija kontraktura, smanjenje bola i ukočenosti u zglobovima, edema kože i poboljšanje elastičnosti kože, očuvanje plućne funkcije i opštih kondicionih sposobnosti bolesnika. Edukacija, opšte mere i fizikalna terapija su instrumenti rehabilitacije. Bolesnik treba da bude upoznat sa prirodom bolesti, mogućim komplikacijama i načinima lečenja i promenama u načinu života i navikama kako bi se ublažile tegobe i smanjila mogućnost nastajanja komplikacija. U zavisnosti od simptoma i znakova bolesti uključuju se odgovarajući fizički agensi. Za sprečavanje i savlađivanje kontraktura koriste se odgovarajuće vežbe i longete. Kinezi terapija i terapija radom imaju višestruke pozitivne efekte u rehabilitaciji bolesnika sa sistemskom sklerozom.*

*Ključne reči: sistemska skleroza, rehabilitacija, fizikalna terapija.*  
*Acta rheum Belgrad 2006; 36(1-2):57-61*

Sistemska skleroza je multisistemska bolest hroničnog, progresivnog toka, a manifestuje se Raynaudovim fenomenom, zadebljanjem kože i oštećenjem digestivnog sistema, pluća, srca i bubrega (1). Zadebljanje kože, fibrozni tendinitis i tenosinovitis, ređe proliferativni sinovitis su uzroci bolova, ukočenosti i smanjenja pokretljivosti u zglobovima, najčešće šaka, ramena, laktova i kolena i dovode do ograničenja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti(1, 2).

Usporena pasaža kroz gastrointestinalni sistem, smanjena plućna funkcija, promene na perikardu, u funkciji bubrega i pojava miozitisa ili fibrozirajuće mioptije dovode do težeg stepena smanjenja kvaliteta života (2, 3).

Adekvatno lečenje bolesnika svakako podrazumeva medikamentoznu terapiju, a pored toga veoma je bitno bolesnika uključiti u program rehabilitacije (1, 3, 4).

Rehabilitacija bolesnika se sprovodi od početka bolesti i njeni su zadaci da se preveniraju kontrakture, ublaži bol i ukočenost u zglobovima, edem kože i poboljša elastičnost kože, očuva plućna funkcija i opšte kondicione sposobnosti bolesnika. Edukacija, opšte mere i fizikalna terapija su instrumenti rehabilitacije, a njen cilj je maksimalna funkcionalnost u svakodnevnim aktivnostima i prevazilaženje nastalih ograničenja. Tokom bolesti fizikalna terapija se usklađuje sa subjektivnim tegobama i kliničkim nalazom (2, 3, 4, 5).

## EDUKACIJA

Bolesnika, a ukoliko je moguće i njegovu porodicu, treba na odgovarajući način upoznati sa prirodom bolesti, mogućim komplikacijama i načinima lečenja(1). Edukaciju obavlja ceo tim koji brine o bolesniku: lekari, medicinske sestre, terapeuti, itd. Potrebno je pridobiti poverenje bolesnika, što će doprineti njegovom pravovremenom i pravilnom učešće u lečenju. Tokom lečenja bolesniku je potrebna stalna podrška i često pomoć ne samo medicinskog osoblja već i okoline. Prema sprovedenim studijama grupna edukacija bolesnika i njihovo povezivanje u udruženje dala je bolje rezultate u lečenju tj. bolji kvalitet života (6, 7).

## OPŠTE MERE

Bolesnicima na prvom mestu savetujemo promene u načinu života i navikama kako bi se ublažile tegobe i smanjila mogućnost nastajanja komplikacija.

Da bi ublažili i proredili pojavu Raynaudovog fenomena bolesnicima se savetuje izbegavanje stresa i izlaganje hladnoći. Kada je hladno obavezno je nošenje rukavica, kape, šala, tople odeće i obuće. Izbegavaju se sladoled, rashlađena hrana, hladni napici. Neophodno je prekinuti pušenje i konzumiranje alkohola.

Veoma je važna dobra higijena i nega kože, naročito ruku, upotrebom adekvatnih neutralnih sapuna i krema čime se izbegavaju moguće infekcije kože. Svaku, čak i najmanju ulceraciju na koži treba pažljivo lečiti da bi se sprečila nekroza.

Promene u načinu ishrane se sastoje u češćem uzimanju manjih obroka lako svarljive i kašaste hrane, smanjenom unosu soli i izbegavanju nadražujućih začina. Posle jela potrebna je laka fizička aktivnost, kao na primer lagana šetnja, a ne savetuje se ležanje. Time bi smanjili neželjena dejstva gastroezofagealnog refluksa i fibroze creva i kolona.

Unošenje tečnosti mora biti takođe u češćim manjim količinama, ali dovoljno za dobru diurezu.

Boravak u prirodi na čistom vazduhu i lagane rekreativne aktivnosti, kada to dozvoljavaju vremenski uslovi, doprinose očuvanju kapaciteta kardiovaskulanog i respiratornog sistema i opšteg psihofizičkog stanja bolesnika(1, 2, 4).

## FIZIKALNA TERAPIJA

Fizikalna terapija je veoma značajna u lečenju bolesnika sa sistemskom sklerozom. Primena odgovarajućih fizičkih agenasa dovodi do ublažavanja simptoma i poboljšanja funkcije muskuloskeletnog sistema. U zavisnosti od simptoma i znakova bolesti uključuju se odgovarajući fizički agensi.

Sistemska skleroza počinje promenama u mikrocirkulaciji i u skladu sa tim primenjujemo mere fizikalne terapije sa ciljem poboljšanja lokalne cirkulacije i smanjenja dejstva simpatikusa na male krvne sudove.

Mogu se koristiti sledeći fizički agensi:

- elektro terapija: galvanizacija ili elektroforeza vazodilatatorima, dijadinamične i interferentne struje;
- lokalne kupke: Hauffeove, galvanske, termomineralne radonske(9, 10);
- foto terapija: lasero terapija, infraruž;
- mehano terapija: vacusac, manuelna masaža;
- sono terapija: ultrazvuk (male doze, blokada ganglion stelatuma).

Sa pojavom kožnih promena (difuzni edem šaka, zadebljanje i otvrdnuće kože, kalcifikati, ulceracije) sem već navedenih primenjuju se:

- termo terapija: parafinsko pakovanje-parafinske kupke ili peloid, uz oprez od preterano visoke temperature i suviše dugog trajanja procedure(11);
- elektro terapija: elektroforeza sa KJ, vazodilatatorima (12);
- elektromagnetno polje.

Ulceracije na koži teško zarastaju i često se inficiraju, a primena fizikalnih procedura omogućava brže zarastanje, na prvom mestu lasero terapije (2, 5, 8).

Sve navedene fizikalne procedure predstavljaju uvod u kinezi terapiju u odnosu na stepen očuvano-  
sti funkcije pojedinih segmenata skeletnomišićnog sistema i fazu bolesti bolesniku se određuju vrste  
vežbi: aktivne, aktivno potpomognute ili pasivne.

Kod promena kože na licu, rade se vežbe mimične i žvakaće muskulature, pred ogledalom, da bi se očuvala elastičnost muskulature.

Veoma česta pojava fleksionih kontarktura prstiju šaka nalaže već u ranoj fazi kožnih promena svakodnevnu kinezi terapiju – aktivne i pasivne vežbe za sprečavanje i savlađivanje kontraktura i pravilno pozicioniranje, uz korišćenje korektivnih longeta. Korekcija kontraktura se teško postiže, ali je primećeno da je zarastanje ranica na prstima bolje ukoliko ih bolesnik koristi. U manjoj meri javljaju se kontrakture kolena koje se dobro koriguju pravovremenim pozicioniranjem, longetama i aktivnim i pasivnim vežbama.

Vežbe disanja su od izuzetnog značaja radi što dužeg očuvanja plućne funkcije.

U slučaju prateće miopatije primenjuje se program vežbi za progresivno jačanje muskulature prema manuelnom mišićnom testu.

U zavisnosti od opšteg stanja uključuju se i aktivne vežbe radi očuvanja opštih kondicionih sposobnosti bolesnika(2, 3, 8).

Terapija radom ima višestruke pozitivne efekte u okviru rehabilitacije bolesnika sa sistemskom sklerozom. Funkcijska radna terapija kroz odgovarajuće radne zadatke uz kinezi terapiju, poboljšava funkciju segmenata zahvaćenih bolešću. Bolesnik postepeno stiče nove navike i načine sprovođenja aktivnosti svakodnevnog života, odnosno samozbrinjavanja. Radni terapeut se brine o izradi, postavljanju i redovnom, korišćenjem odgovarajućim longeta.

Dosadašnja iskustva u primeni fizikalne terapije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom nisu objavljivana u dostupnim domaćim časopisima. Broj radova je veoma ograničen i van naših granica i odnosi se na primenu radonskih kupki (9, 10), lokalne primene parafinskih pakovanja (11) i elektroforeze vazodilatatorima(12). Sve veća dostupnost literaturi i saznanjima o samoj bolesti kao i funkcijskoj evaulaciji bolesnika daje nam mogućnosti za prenošenje naših iskustava putem stručnih radova.

## LITERATURA

1. Damjanov N. Sistemska skleroza. U: Pilipović N. Reumatologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000: 429-438.
2. Branković S. Fizikalna terapija i rehabilitacija reumatskih bolesnika. Ibid. 688.
3. John J. Nicholas. Rehabilitation of Patients with Rheumatological Disorders. In: Randall L. Braddom. Physical medicine and rehabilitation. Philadelphia: WB Saunders company, 2000: 752.
4. Casale R, Buonocore M, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis (scleroderma): an integrated challenge in rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 1997 jul; 78 (7) : 767- 773.
5. Đurović A. Fizikalna terapija. U: Popović M, Stefanović D. Mitrović D i sar. Reumatične i srodne bolesti. Beograd: Vojnoizdavački zavod, 2000: 210.
6. Samuelson UK, Ahlmen EM. Development and evaluation of a patient education program for persons with systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Care Res. 2000 Jun; 13(3): 141-8.
7. Genth E, Baltscheit C. Patient education »systemic sclerosis«. Z Rheumatol. 2003; 62 (Suppl 2) : II 24-5.
8. Jevtić M. Rehabilitacija reumatskih bolesnika. U: Fizikalna medicina i rehabilitacija. Kragujevac: Medicinski fakultet, 1999: 441- 443.
9. Brenke R, Brenke A. Possibilities for the success of radon treatment of patients with progressive scleroderma. Z Gesamte Inn Med. 1989 Jun 15; 44(12): 354-7.
10. Shliapak EA. The mechanisms of the therapeutic action of radon baths in the treatment of scleroderma patients. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1997 Sep-Oct; (5): 28-9.
11. Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. Disabil Rehabil. 2004 Aug 19; 26(16): 981-7.
12. Salikhov IG, Bodrova RA, Ziganshina LE. Ximedon-electrophoresis in rehabilitation of patients with systemic scleroderma. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2002 Sep-Oct; (5): 33-6.

**S U M M A R Y***Institute of Rheumatology, Belgrade***PHYSICAL THERAPY AND REHABILITATION OF THE PATIENTS  
WITH SYSTEMIC SCLEROSIS****MARIJA TEREK, DANIJEL MARČETIĆ**

To treat patients with systemic sclerosis, beside medications, very important is rehabilitation, mainly to improve quality of life. Purpose of rehabilitation is to prevent contractures, decrease pain and stiffness in joints, reduce skin edema, and improve elasticity of skin, pulmonary function and general condition of the patients. Education, common measures and physical therapy are the instruments of the rehabilitation. Patient should be familiar with the nature of disease, understanding possible complications and treatment modalities, trying to change way of living and habits, to reduce complaints and probability of complications. Depending of symptoms and signs of the disease, appropriate physical agents should be included in therapy. To prevent and prevail contractures, suitable exercises and orthosis are used. Kinesitherapy and occupational therapy have multiple positive effects in rehabilitation of the patients with systemic sclerosis.

*Key words: systemic sclerosis, rehabilitation, physical therapy.*



UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
CENTAR ZA KONTINUIRANU MEDICINSKU EDUKACIJU  
INSTITUT ZA REUMATOLOGIJU-BEOGRAD

**XXX REPUBLIČKO SAVETOVANJE O DEČJIM REUMATSKIM  
BOLESTIMA**

**MEDIKAMENTNO LEČENJE ZAPALJENSKIH REUMATSKIH  
BOLESTI DECE I NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA**

*12. maj 2006.*

*Institut za reumatologiju, Beograd*



## GLIKOKORTIKOIDI U LEČENJU REUMATSKIH BOLESTI DECE

JELENA VOJINOVIĆ

*KRATAK SADRŽAJ: Glikokortikoidi (kortikosteroidi – KS) su izuzetno potentni anti-inflamatorni lekovi koji se koriste za lečenje reumatskih bolesti. Mogu se primenjivati kao per os terapija, pulsna terapija bolusima methyl-prednisolona ili kao intraartikularna terapija. S obzirom na činjenicu da glikokortikoidi regulišu značajne biološke, endokrine, metaboličke i imunološke mehanizme, koji su od posebne važnosti u periodu rasta i razvoja deteta, ovi se lekovi koriste u terapiji reumatskih bolesti samo kod postojanja jasnih indikacija, u najmanjim dozama i najkraćem vremenskom intervalu neophodnom za postizanje terapijskog efekta. Iz ovog razloga uvođenje kortikosteroidne terapije mora da bude pod kontrolom pedijatra, koji će na vreme moći da prepozna negativne efekte i pravilno prilagodi dozu leka. Brojni toksični i neželjeni efekti steroidne terapije uglavnom su zavisni od ukupne primenjene doze, a manje od dužine trajanja lečenja. Pored ovoga uvek treba imati u vidu da glikokortikoidi umanjuju kliničke tegobe, ali ne utiču na povoljniji ishod bolesti te se primenjuju kao “nužno zlo” do postizanja terapijskog efekta standardnim antireumatskim lekom.*

*Ključne reči: kortikosteroidi, glikokortikoidi, dečje reumatske bolesti  
Acta rheum Belgrad 2006; 36(1-2):65-72*

Glikokortikoidi (kortikosteroidi – KS) su izuzetno potentni anti-inflamatorni lekovi koji se koriste za lečenje reumatskih bolesti. Njihovom prvom primenom za lečenje reumatoidnom artritisa i reumatske groznice, daleke 1948. god. na Mayo klinici, otpočelo je novo poglavlje u terapiji ovih bolesti što je Henchu i Kendallu donelo Nobelovu nagradu [1]. Za lečenje reumatske groznice, JRA i SLE u dece glikokortikoidi se koriste od pedesetih godina prošlog veka [2].

Brz i povoljan klinički efekat kortikosteroida pokrenuo je njihovu široku promenu, ali već posle nekoliko godina postalo je jasno da njihova upotreba dovodi do brojnih neželjenih efekata koji su tesno povezani sa dozom i naročito dužinom njihovog davanja. Početno oduševljenje njihovom primenom zamenjeno je kasnije rezervisanošću, a danas negativnim stavovima prema njihovoj upotrebi. Danas se smatra da primena glikokortikoida, posebno u dečijoj populaciji, predstavlja nužno zlo, te da ih treba koristiti u strogo indikovanim slučajevima, u optimalnim dozama, za što kraći vremenski period uz stalno praćenje i prevenciju neželjenih efekata njihove primene.

Farmakologija glikokortikoida – Sintetski KS su molekuli policiklične strukture nastali hemijskim izmenama osnovnog molekula hidrokortizona (kortizola) koji je fiziološki produkt hormonske sinteze u kori nadbubrega. KS su molekuli sa 21 C-atoma, koji u neaktivnoj formi imaju hidroksilnu grupu na C11 položaju. Prisustvo dvostruke veza između C1 i C2 atoma (prednizon i prednizolon), kod sintetskih KS, povećava njihovu anti-inflamatornu aktivnost u odnosu na mineralokortikoidnu i usporava njihov metaboloizam. Dalje povećanje anti-inflamatorne aktivnosti, smanjenje mineralokor-

tikoidne aktivnosti i produženje biološkog i plazmatskog poluživota postiže se metilacijom u položaju C6 (metil-prednizolon) ili fluorinacijom u položaju C9 (deksametazon i betametazon).

Svi sintetski KS pokazuju: a) interakciju sa transportnim proteinima plazme zavisno od veličine doze (corticosteroid binding protein CBG i albumini); b) klirens zavistan od veličine doze i c) cirkardijalni ritam delovanja pri očuvanoj funkciji hipo-talamo-hipofizno-suprarenalne osovine. Svi KS brzo postižu terapijske koncentracije u plazmi (1-3 sata posle oralne primene) ali pravolinijska zavisnost efekta od doze ne postoji tj. maksimalni efekat postignut pri visokim dozama ne može se povećati daljim povećanjem doze. Ovo je posledica farmakokinetičke osobine KS da je njihov klirens zavistan od veličine doze. Farmakokinetika KS pokazuje cirkardijalne varijacije sa maksimalnim efektom u jutarnjim satima ali samo kod njihovog kratkotrajnog davanja. Inaktiviranje KS odvija se u jetri konjugacijom sa glukuronskom kiselinom ili sulfatima, pri čemu nastaju hidrosolubilni 17-OH-steroidi koji se eliminišu urinom [3].

Glikokortikoidi pasivno ulaze u ćelije i vezuju se za mineralokortikoidni (tip I) ili glikokortikoidni (tip II) receptor. Receptori se nalaze u citoplazmi i sastoje se od dela koji se vezuje za hormon (hormone binding portion HBP), dela koji se vezuje za DNK (DNA binding portion DNA-BP) i imunogenog regiona. Nakon vezivanja KS i receptora novonastali kompleks transportuje se u jedro gde se DNA-BP vezuje za glikokortikodne responsivne elemente (GRE) DNK što indukuje mRNK transkripciju specifičnih gena koji kodiraju proteine značajne za proces inflamacije. Ovaj tip vezivanja KS receptora indukuje tzv. genomske efekte glikokortikoida. Terapijski efekat KS ostvaruje se genomskim ali i negenomskim efektima, putem tzv. trimodularnog delovanja, što je u direktnoj zavisnosti od primenjene doze, Tabela 1[4].

**Tabela 1.**  
*Dozno zavisni efekti glikokortikoida*

<b>Prednizon u mol/L</b>	<b>Mehanizam delovanja</b>	<b>Vreme</b>
>10 <sup>-12</sup>	genomski efekti	posle 30 min.
>10 <sup>-9</sup>	dopunski negenomski efekti i receptorima posredovana delovanja	minute
>10 <sup>-4</sup>	dopunski negenomski efekti i dopunsko fizio-hemijsko delovanje	sekunde

Anti-inflamatorno i imunosupresivno delovanje glikokortikoida - dobro je poznato i ostavlja se inhibicijom specifičnih funkcija leukocita kao i modulacijom produkcije različitih citokina. KS inhibišu rane (edem, depozicija fibrina, dilatacija kapilara, migracija limfocita, fagocitna aktivnost) i kasne (proliferacija kapilara i fibroblasta, taloženje kolagena) faze inflamatornog odgovora [5]. Najznačajniji mehanizmi imunosupresije KS su:

- a. *inhibicija sinteze IL-8, IL-1, IL-6, TNF i IFN-gama;*
- b. *inhibicija ekspresije produkata MHC II klase na makrofagima;*
- c. *stimulacija apoptoze limfocita; supresija aktivacije i proliferacije T-limfocita i produkcije IL-2;*
- d. *inhibicija sinteze imunoglobulina;*
- e. *inhibicija ekspresije CD23 B-limfocita i diferenciranja plazma ćelija*
- f. *inhibicija sinteze fosfolipaze A2 i sinteze arahidonske kiseline i medijatora zapaljenja*
- g. *inhibicija transkripcije i sinteze ciklooksogenaze 2 i azot-monoksid sintetaze*
- h. *smanjenje produkcije slobodnih radikala i proteolitičkih enzima*
- i. *supresija aktivacije, hemotakse, migracije i endocitoze makrofaga*

Indikacije za terapiju glikokortikoidima u reumatskim bolestima dece – Kada se donosi odluka o započinjanju peroralne terapije KS u reumatskim bolestima dece prethodno se mora voditi računa o odnosu koristi i štete (cost-benefit) obzirom na potencijalne toksične efekte kod njihove dugotrajne upotrebe. Pre uvođenja terapije neophodno je definisati jasne indikacije i potencijalnu dužinu trajanja terapije. Cilj ove procene mora biti da se najmanjom mogućom dozom u najkraćem mogućem vremenskom periodu postigne maksimalna terapijska efikasnost. Jednokratno dnevno davanje najmanje moguće doze KS sa modelom alternativnog davanja (na drugi dan) u toku najkraćeg mogućeg vremenskog perioda, kad god je to moguće, je najbezbedniji način KS terapije. U slučaju JRA, dugotrajnu primenu KS treba ograničiti na bolesnike sa izraženim sistemskim ekstraartikularnim manifestacijama sistemskog JRA (nezadovoljavajući odgovor na NSAID, teška anemija, miokarditis ili perikarditis, poremećaji koagulacije i sl.). Niske doze KS u relativno kratkom vremenskom periodu mogu biti indikovane i kod bolesnika sa poliartikularnim JRA sa značajnim procentom funkcionalne nesposobnosti ili kod prisustva upornog uveitisa koji ne reaguje na lokalnu terapiju. Nažalost u nekim drugim reumatskim bolestima dece, kao što su JDM, SLE i vaskulitisi, KS se moraju koristiti u toku značajno dužeg vremenskog perioda i nekada u relativno visokim dozama [6].

Pojava neželjenih efekata KS može se minimizovati ukoliko se izabere oblik leka sa relativno kratkim poluživotom te je zato prednison oblik leka koji se najčešće preporučuje za per os terapiju. Njegov visok glikokortikoidni a nizak mineralokortikoidni efekat omogućuje najoptimalniji učinak uz najminimalniji rizik, u odnosu na druge vrste steroidnih lekova. Antiinflamatorni efekat i toksičnost KS raste sa povećanjem doze i učestalosti davanja leka. Dnevna doza podeljena u 4 davanja efikasnija je u odnosu na doziranje u 2 dnevne doze, a svakodnevno davanje leka ima veću terapijsku efikasnost od alternativnog davanja (na drugi dan). Ipak, doziranje leka je zavisno od stepena aktivnosti bolesti i treba da bude individualno za svakog bolesnika sa ciljem da se postigne maksimalna kontrola inflamatornog procesa (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
*Osobine različitih režima terapije glikokortikoidima*

Način davanja leka	Prednosti	Nedostaci
podeljene dnevne doze	bolja kontrola bolesti	više neželjenih efekata
jednokratna dnevna doza	dobra kontrola bolesti	manje neželjenih efekata ali bez efekta na teže oblike
alternativno davanje	manje neželjenih efekata	slaba kontrola bolesti
IV pulsne doze	smanjena dugoročna toksičnost	akutna toksičnost

Smanjenje terapijske doze glikokortikoida kod dece mora biti postepeno i individualno u zavisnosti od vrste oboljenja i starosti detata. Tako npr. ako je prethodna doza bila 60mg/dan smanjenje doze za 10mg/dan dobro se toleriše, ali u pojedinim slučajevima moguće je dozu smanjivati za samo 1-2mg/dan. Kod dece se često javlja steroidni pseudoreumatizam ukoliko se naglo smanji doza leka. Pored toga, u dece se metabolizam adaptira na hronični steroidni ekces što takođe uslovljava postepenu redukciju doze leka.

Posebnu pažnju treba obratiti na supresiju hipotalamo-hipofizne osovine jer se u praksi često potencijuje moć steroida u ovom smislu. Naime, doza manja od 5 mg/dan data ujutro ne ledira hormonsku osovinu, ali doze od 7, 5-15mg/dan date u toku jednog meseca već mogu značajno uticati na enokrinu kontrolu. Sa druge strane, u stanjima stresa, inflamacije, traume ili hirurškog zahvata kod dece na kortikoterapiji, dozu treba povećati zbog prethodno ledirane hormonske osovine i nemogućnosti adekvatne adaptacije.

Pulsna terapija visokim intravenskim dozama glikokortkoida – Ovaj vid terapije KS koristi se ponekada za lečenje teških akutnih, sistemskih bolesti vezivnog tkiva kao što su SLE, JDM i vaskulitis. Pored ovoga koristi se i u lečenju teških i rezistenih oblika sistemskih manifestacija u sistemskom JRA. Opravdanje za ovakav terapijski pristup je postizanje brzog i intenzivnog anti-inflamatornog efekta, kao i minimiziranje dugoročne upotrebe steroida sa njenim potencijalnim neželjenim efektima [7]. Glavni terapijski efekat je postizanje brzog kliničkog oporavka koji traje i tri nedelje posle aplikacije jednog bolusa. Ukoliko se bolus daje u periodu uvođenja nekog DMARD ovo će omogućiti klinički oporavak u toku par nedelja do uspostavljanja kontrole bolesti DMARD lekom. Oralna pulsna terapija uglavnom je napušten oblik lečenja i najveći broj autora prednost daje intravenskoj pulsnoj terapiji. Methyl-prednisolon je KS izbora za ove indikacije u dozi od 10-30 mg/kg/dan (maksimalno do 1 gr), a ovi se pulsevi primenjuju u zavisnosti od predviđenog terapijskog protokola za određene bolesti [8]. Različiti terapijski protokoli, u zavisnosti od intenziteta kliničke slike i dijagnoze osnovne bolesti, predviđaju davanje jednodnevne pulsne doze ili davanje uzastopnih pulseva u toku 3 do 5 dana ili davanje tri pulsa na svaki drugi dan. Pulsna terapija steroidima ima snažan terapijski učinak, ali i veliku mogućnost pojave akutne steroidne toksičnosti te se zbog ovoga mora davati u strogo klinički kontrolisanim uslovima.

**Tabela 3.***Doziranje glikokortikoida u reumatskim bolestima dece*

<b>Terapija do početka delovanja DMARD (“bridging terapija”)</b>
0, 1-0, 2 mg/kg/dan u jednoj dozi do postizanja terapijskog efekta DMARD
<b>Teške sistemske forme JRA</b>
0, 25-1 mg/kg/dan u jednoj jutarnjoj dozi (max. 40mg) ili podeljeno u nekoliko doza kod težih formi bolesti. Nakon postizanja zadovoljavajućeg efekta na sistemske manifestacije postepeno se isključuje (u proseku 2, 5 mg/kg/dan nedeljno).
<b>Intraartikularni glikokortikoidi</b>
kod oligoarikularnog JRA koji ne raguje na NSAID ili kod teškog zahvata pojedinih zglobova u okviru poliarikularnog JRA dozvoljeno je max. davanje 3 puta u isti zglob u toku tri meseca Triamcinolone hexacetonid daje se u dozi od 20-40 mg za velike zglobove uz blagu lokalnu anesteziju
<b>I. V. pulsna terapija kortikosteroida</b>
Indikovana je kod teških akutnih sistemskih manifestacija, u SLE, juvenilnom dermatomiozitisu i vaskulitisu. <b>Methyl-prednisolon</b> u dozi od 10-30 mg/kg/po pulsu (max. 1gr) može se dati kao: ✓ pojedinačna doza koja se ponovi ako postoje kliničke indikacije ili ✓ pulsevi u toku 3-5 dana ili ✓ alternativni pulsevi na drugi dan (ukupno tri doze) <b>Priprema pulsa:</b> obavezno lek rastvoriti u 100ml 5% glukoze i dati ga u toku 2-3 sata <b>Obavezno praćenje:</b> pre započinjanja pulsa: tel. temperatura, pritisak i puls i broj respiracija puls i krvni pritisak svakih 15 minuta u toku prvog sata, a zatim na 30 minuta usporiti ili prekinuti puls u slučaju povećanja krvnog pritiska (koristiti standarde za krvni pritisak kod dece zavisno od uzrasta)

**Intraartikularna terapija steroidima (IAS)** – Klinička upotreba terapijskih intervencija intraartikularnim steroidnim injekcijama u JRA značajno je unapređena zahvaljujući iskustvima sa inflamatornim bolestima zglobova kod odraslih. Cilj jakog antiinflamatornog tretmana u zapaljenju zgloba je brzo rešavanje sinovitisa. U oligoartritisu lokalni tretman može dovesti do kompletnog poboljšanja simptoma artritisa, i na taj način smanjuje se potreba za sistemskom terapijom steroidima. Kod dece sa poliarikularnim JIA strategija mnogobrojnih injekcija u kombinaciji sa istovremenim započinjanjem terapije sa bolest-modifikujućim lekom (DMARD), pre svega metotreksatom, dovodi do remisije bolesti [9]. Iako delotvorne u svim podtipovima JIA, intrartikularne steroidne injekcije se najčešće koriste u oligoartritisima. U oligoartritisu IAS su rezervisani za upotrebu kod dece gde NSAID lekovi ne mogu da kontrolišu bolest. Veliki broj dečijih reumatologa sada upotrebljava intraartikularnu steroidnu terapiju u ranoj fazi bolesti za brzo rešavanje sinovitisa, omogućavajući oslobođenje od bola, umanjujući potrebu za fizikalnom terapijom, kao i smanjujući potrebu za uzimanjem sistemske steroidne terapije.

Pacijenti se mogu vratiti normalnim aktivnostima mnogo brže nego kada su tretirani samo sa NSAID. Komplikacije poput kontraktura zglobova mnogo su ređe. Dokazano je da ukoliko se intraartikularna terapija primeni dva meseca od postavljanja dijagnoze, čak i prilikom ponavljanja terapije, značajno ređe dolazi do pojave komplikacija sa razlikom u dužini ekstremiteta u oligoartritisu [10].

Nekoliko steroidnih preparata sa različitim farmakološkim osobinama dostupno je za intra-artikularne injekcije kod dece: hidrocortison acetat, methylprednisolon acetat, triamcinolon acetamid-TA (Kenalog, Triamcort) i triamcinolon hexacetamid - THA (Lederlon, Ledespan). Uopšte rečeno oni sa slabom rastvorljivošću imaju dugotrajniji efekat (Tabela 4). Doziranje ovih lekova je različito ali najčešći se koristi šema THA: za decu do 20 kg 20 mg THA u krupni zglob, za decu preko 20 kg 30-40 mg u kuk, koleno ili rame i 10-20 mg u skočne zglobove i laktove. Za manje zglobove (ručje, sublaterale i metatarzalne) koristi se do 10 mg. Za injektiranje tetiva i najsitnijih zglobova koristi se fiksni rastvor methylprednisolon acetata i Xylocain-a u odnosu 1: 1. Mogući neželjeni efekti su septički artritis, u slučaju nepoštovanja pravila asepse i prolazni kristalni sinovitis koji se spontano povlači posle 3-5 dana. Najčešći neželjeni efekat su atrofične promene kože na mestu aplikacije, najčešće kod sitnih zglobova, ili pojava asimptomatskih kalcifikacija koje se mogu radiološki videti posebno kod zglobova koji su više puta injektirani. Mogućnost pojave oštećenja hrskavice, pokazano na animalnim modelima, nije dokazano MRI kontrolama injektiranih zglobova dece, ni posle 2 godine od aplikacije leka [11].

**Tabela 4.**

*Relativna rastvorljivost i terapijska efikasnost intra-artikularnih steroida*

<b>Vrsta preparata</b>	<b>Rastvorljivost</b>	<b>Efikasnost</b>
<i>Hydrocortisone acetate</i>	odlična	slaba
<i>Methylprednisolone acetate</i>	srednja	umerena
<i>Triamcinolone acetonide</i>	niska	dobra
<i>Triamcinolone hexacetamide</i>	niska	odlična

Obzirom na činjenicu da glikokortikoidi regulišu značajne biološke, endokrine, metaboličke i imunološke mehanizme, koji su od posebne važnosti u periodu rasta i razvoja deteta, ovi se lekovi koriste u terapiji reumatskih bolesti samo kod postojanja jasnih indikacija, u najmanjim dozama i najkraćem vremenskom intervalu neophodnom za postizanje terapijskog efekta. Iz ovog razloga uvođenje kortikosteroidne terapije mora da bude pod kontrolom pedijatra koji će na vreme moći da prepozna negativne efekte i pravilno prilagodi dozu leka. Brojni toksični i neželjeni efekti steroidne terapije uglavnom su zavisni od ukupne primenjene doze, a manje od dužine aplikacije leka. Pored ovoga uvek treba imati u vidu da glikokortikoidi umanjuju kliničke tegobe, ali ne utiču na povoljniji ishod bolesti te se primenjuju kao “nužno zlo” do postizanja terapijskog efekta standardnim antireumatskim lekom.

## LITERATURA:

1. Hench PS: The potential reversibility of rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 1949; 24: 167
2. Prieur AM: The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J Rheumatol* 1993; 20 (Suppl 7): 32-34.
3. Popovic M. i sar. : Kortikosteroidi. U: Popović M. , Stefanović D. , Mitrović D. i sar. : Reumatične i srodne bolesti – dijagnoza i terapija. INFOhome d. o. o. Beograd 2000: 62 -75.
4. Buttergeit F, Wehling M, Burmester GR: A new hypothesis of modular glucocorticoid action. Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 761-767.
5. Cash JM, Hoffman GS: Clinical immunology principles and practice. St Loius: Mosby-Year Book, 1996: 194758.
6. Casidy JT, Petty RE: Pharamacology and drug therapy. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. WB Saunders Company 2000: 90-145
7. Picco P, Gattorno M, Buoncampagni A et al. : Methyl-prednisolone mini-pulses: a new modality of chronic glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scan J Rheumatol* 1996; 25: 24-27
8. Job-Deslandre C, Menkes CJ: administration of methyl-prednisolone pulse in chronic arthritis in children. *Clin exp Rheumatol* 1991; 9 (suppl 6): 1-18
9. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, et al. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2330-4.
10. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections u juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 192-196
11. Sparling M, Malleson P, wood B, Petty R: Radiographic followup of joints injected with triamcinolone hexacetonide for the management of childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 821-826

**SUMMARY**

*Dept. of Pediatric Rheumatology, University Child clinic, UCC Nis*

**CORTICOSTEROID TREATMENT IN RHEUMATIC DISEASES OF CHILDHOOD**

**JELENA VOJINOVIC**

Glucocorticoid drugs (CS) are the most potent anti-inflammatory agents in the treatment of rheumatic diseases. CS can be used as per os systemic treatment, intravenous pulse of methyl-prednisolone or as intrarticular injections. Numerous influences of steroids on biologic, endocrine, metabolic and immune mechanisms important in the phase of growth and development of a child force paediatricians to use these drugs only in indicated cases, using the smallest possible dose during the shortest time duration, necessary to achieve disease control. Toxic and side effects depend on cumulative dose of the drugs rather than its application duration. Steroids minimize disease symptoms but do not influence disease outcome and therefore should be used only until standard antirheumatic drugs install disease control.

*Key words: corticosteroids, glucocorticoids, pediatric rheumatic disease*

## UPUTSTVO SARADNICIMA

Radove i eventualnu prepisku treba slati na adresu:

**Uredništvo časopisa Acta rheumatologica Belgradensia**  
**Institut za reumatologiju, Beograd**  
**11000 Beograd, Resavska 69**  
**Tel. /Fax. 011 36 12 376**

Časopis objavljuje naučne radove iz oblasti reumatologije i graničnih disciplina, prikaze bolesnika, vesti iz rada Reumatološke sekcije i Udruženja, pisma čitalaca, pitanja i odgovore u vezi s problemima iz reumatologije. Primaju se samo originalni članci koji nisu objavljeni na drugom mestu.

Radove treba pisati na kompjuteru, program Word (Times New Roman, veličina slova 12, prored 1, 5, margina sa strane 4 cm). Uredništvu treba dostaviti **jedan odštampani primerak članka, zajedno sa disketom/CD/DVD na kojoj je članak**, original i fotokopiju priloga. Članci i sav drugi materijal treba da budu uredno otkucani na srpskom jeziku, a kratak sadržaj koji ne sme da pređe 200 reči treba otkucati na srpskom i engleskom. Sve listove označiti rednim brojevima s tim da naslovna strana nosi redni broj 1. Na naslovnoj strani u gornjem levom uglu napisati naziv ustanove ili ustanova iz kojih potiče rad. Ispod toga, u sredini napisati naslov rada, a ispod naslova imena autora: puno ime ili imena i prezimena. Zajedno sa priložima treba dostaviti puno ime i prezime nosioca rada s adresom i telefonom.

Obim naučnih i stručnih radova ne sme da pređe 12 štampanih strana uključujući i literaturu i priloge. Obim prikaza bolesnika ne sme da pređe 5 štampanih strana uključujući dokumentaciju.

Na strani 1, ispod kratkog sadržaja, treba napisati ključne reči: najviše 4 pojma kojima se jasno definiše problem koji članak obrađuje.

Za originalne članke se predlaže sledeći redosled delova članka: uvod, cilj, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura.

Priloge treba svesti na najmanji broj, tj. samo na one koji su neophodni za razumevanje teksta. Prilozi moraju biti jasno obeleženi i numerisani. Na posebnoj nalepnici na poleđini priloga napisati grafitnom olovkom naziv i redni broj priloga (Npr. Grafikon 2, Slika 1, Radiografija 3), prezime i ime prvog autora i naslov rada, a strelicom označiti gornji desni ugao priloga da slika u štampi ne bi bila obrnuta.

Od svakog bolesnika čija će slika biti objavljena u časopisu, autor mora obezbediti pismeni pristanak. Legende za priloge treba otkucati na posebnom listu. Prilozi moraju biti tehnički čisti i jasni, pogodni za reprodukciju u crno-beloj tehnici.

Tabele se kucaju u okviru teksta članka i ne treba ih priložiti posebno. Svaka tabela se mora numerisati odgovarajućim rednim brojem i isto tako naslovom koji čini tabelu dovoljno razumljivom bez dodatnog čitanja teksta. Ako tabele, grafikoni, slike ili radiografije sadrže određene grafičke simbole (slova, tačke, zvezdice, i sl.) u legendi se mora jasno definisati značenje svakog pojedinog simbola.

U tekstu upotrebljavati pojmove koji su definisani u zvanično odobrenim udžbenicima i medicinskim rečnicima, a nove pojmove jasno definisati.

Podatke iz literature označiti u tekstu brojem u zagradi koji odgovara broju članka u spisku literature. Literatura se navodi onim redom koji se pojavljuje u tekstu, a ne abecednim redom. Spisak literature treba dati na kraju na posebnom listu, redom kojim se literatura citira u tekstu i to u skladu sa jednoobraznim zahtevima Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa (JAMA 1993; 269: 2282-6).

Literaturu navoditi na sledeći način:

**Članak iz časopisa:** prezime i početno slovo imena prvog autora, zarez, prezime i početno slovo narednih autora, zarez, i prezime i početno slovo imena poslednjeg autora, tačka (ako ih je preko 6, navesti samo prva 3 i dodati "i sar. "), pun naslov članka, tačka, skraćeni naziv časopisa (skraćen prema opšte prihvaćenim skraćenicama), godinu, tačka zarez, volumen, broj u zagradi, dve tačke i na kraju broj početne i završne stranice članka koji se citira, tačka.

Primer za citiranje:

Sušić G. Gustina koštane mase u juvenilnom hroničnom artritisu. *Acta rheum Belgrad* 2000; 30(1): 12-20.

Stojanović I, Janićijević G i sar. Leukeran u lečenju reumatoidnog artritisa. *Acta rheum Belgrad* 1982; 12: 53-62

**Članak ili poglavlje iz knjige:** prezime i početno slovo imena autora poglavlja koje se citira, tačka, naslov poglavlja, tačka, u (U), dve tačke prezime i početno slovo imena urednika knjige, tačka, naslov knjige u originalu, tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdavanja, dve tačke, broj početne i završne stranice članka ili poglavlja knjige iz koje je citat i tačka.

Primer za citiranje:

Budimir M. Sistemski eritemski lupus. U: Konečni J. *Klinička reumatologija*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1984: 399-429.

**Članak iz Zbornika radova:** autori se navode na isti način kao za časopis ili knjigu kao i naslov rada, pun naziv kongresa (simpozijuma, itd) na kome je rad izložen, tačka, zatim napisati »Zbornik radova« (Zbornik rezimea), tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdanja zbornika, dve tačke, broj početne i završne stranice članka, tačka.

Primer za citiranje:

Stojanović C, Nedović J, Bošnjaković V. Postoji li razlika u funkciji desne i leve reumatoidne šake? . X kongres reumatologa Jugoslavije. Zbornik rezimea. Beograd: »Galenika«, 1988: 132-124.

**Disertacije i teze:** prezime i prvo slovo imena autora, tačka, naslov teze, tačka, magistarski rad (ili doktorska disertacija, ili subspecijalistički rad), tačka, mesto, dve tačke, ime univerziteta, zarez, godina, tačka.

Primer za citiranje:

Vujasinović-Stupar N. Ispitivanje ćelijskog i humoralnog imuniteta kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od aktivnosti bolesti. Beograd: Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu, 1993.

U literaturu treba uvrstiti samo ključne članke, osim u bibliografskom radu kada literatura treba da bude kompletna.

Saradnja u časopisu se ne honoríše.

Svaki članak, osim revijskog, koga odobrava glavni urednik, se recenzira i lektoriše. Ukoliko se rad prihvati za štampu autor prenosi sva prava štampanja svog članka na Uredništvo časopisa. Uredništvo nije obavezno da štampa radove prema redosledu pristizanja. Rukopisi se ne vraćaju.



CIP –Katalogizacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002. 77

ACTA rheumatologica Belgradensia  
glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov  
God. 36. br. 1-2. (1971) - Beograd (Resavska 69):  
Institut za reumatologiju, 1971- 76 strane – 29 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 500

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement  
ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS. SR-ID 4587522