

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Prikaz primera /
Case report

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Tamara Dostanić, Jera Grabnar,
Veronika Velenšek, Gašper Markelj

Izvleček

Juvenilni idiopatski artritis je najpogostejša kronična revmatska bolezen v otroškem obdobju. Poliartikularna oblika bolezni je opredeljena kot prizadetost 5 ali več sklepov. Postavitev diagnoze je klinična in temelji predvsem na izključitvi znanih vzrokov artritisa. V prispevku predstavljamo primer 16-letne bolnice s poliartikularno obliko juvenilnega idiopatskega artritisa, pri kateri je zaradi pozno odkrite bolezni in dolgotrajnega kroničnega vnetja v sklepih prišlo do nepovratnih okvar sklepov.

Ključne besede: mišično-skeletni sistem, juvenilni idiopatski artritis, preiskave, zdravljenje.

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis is the most common chronic rheumatic disease in childhood. The polyarticular subtype is defined as arthritis involving five or more joints. The diagnosis is clinical and based on the exclusion of arthritis of known etiology. A case of a 16 year old patient with a polyarticular form of juvenile idiopathic arthritis (JIA), who was diagnosed rather late in the disease course and developed irreversible joint damage, is presented.

Key words: child, musculoskeletal system, arthritis, juvenile, diagnostic investigations, therapy.

Uvod

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najpogostejša kronična revmatska bolezen otrok (1, 2). Gre za heterogeno skupino bolezni, ki vključuje artritis neznane etiologije. Za postavitev diagnoze morajo znaki in simptomi pri otroku, mlajšem od 16 let, trajati več kot 6 tednov, pri čemer moramo izključiti znane vzroke kroničnega artritisa (2). Po klasifikaciji Mednarodnega združenja za revmatologijo lahko JIA razdelimo na sedem podtipov (3).

Vodilni klinični znak je kronični artritis, ki se kaže z oteklino, bolečim in toplejšim sklepom, omejeno gibljivostjo ali izlivom v sklep ter posledično izgubo funkcije z jutranjo okorelostjo (4).

Porazdelitev prizadetih sklepov se med podtipi JIA razlikuje. Pri sistemski in poliartrikularni obliki bolezni so navadno prisotni sistemski simptomi in znaki, ki vključujejo utrujenost, povišano telesno temperaturo, anemijo, izgubo telesne teže ali anoreksijo (4). V Tabeli 1 prikazujemo pogoste značilnosti podtipov JIA.

Poliartikularni JIA je opredeljen kot JIA, ki vključuje pet ali več sklepov, prizadetih v prvih 6 mesecih bolezni. Prizadet je lahko kateri koli sklep, najpogostejše so simetrično prizadeti mali sklepi rok in nog, zapestje, gleženj in koleno, lahko tudi čeljustni sklep in vratna hrbtenica (5).

Diagnoza JIA je klinična, laboratorijske preiskave pa opravimo predvsem za opredelitev znanih vzrokov artritisa ter za spremljanje stopnje vnetja in učinkovitosti zdravljenja. Vrednosti vnetnih kazalnikov (CRP in SR) so večinoma blago do zmerno povišane. Ob tem moramo poudariti, da normalne vrednosti SR in CRP ne izključujejo JIA. Ob dolgotrajnem vnetju lahko ugotavljamo anemijo, levkocitozo in trombocitozo (6). Za prikaz sklepa in kosti ob sklepu si pomagamo s slikovnimi preiskavami, kot so rentgensko, ultrazvočno in magnetnoresonančno slikanje (7). Glede na prisotnost ali odsotnost revma-

Podtip JIA	Starost, spol in delež vseh JIA	Značilna prizadetost sklepov	Prisotnost uveitisa	Ostale značilnosti
oligoartikularni - vztrajajoči - razširjeni	Ž > M zgodnje otroštvo 40–50 %	≤ 4 sklepi veliki sklepi: kolena, gležnji, zapestja vztrajajoči: nikoli ne prizadene > 4 sklepe razširjen: prizadene > 4 sklepe po 6 mesecih	pogost (30 %) > pri ANA poz+ pogosto brezsimptomen	ANA 60–80 % poz+
poliartikularni (RF-negativni)	Ž > M 2 vrha: 2–4 leta in 6–12 let 20–25 %	≥ 5 sklepov simetrično	pogost (15 %)	ANA 25 % poz+ ± vratna hrbtenica in čeljustni sklep
poliartikularni (RF- pozitivni)	Ž > M pozno otroštvo/ zgodnje mladostništvo 5 %	mali in veliki sklepi simetrično erozivna bolezen	redko (< 1 %)	ANA 75 % poz+ revmatoidni vozlič
sistemski	Ž = M celotno otroštvo 5–10 %	poliartikularno ali oligoartikularno	redko (< 1 %)	ponavljajoča se vročina ≥ 2 tedna prehodni makulozni izpuščaj limfadenopatija hepatosplenomegalija serozitis
artritis z entezitisom	M > Ž pozno otroštvo/ mladostništvo 5–10 %	nosilni sklepi, predvsem kolk in intratarzalni sklep anamneza bolečine v hrbtu/ sakroiliakalnem sklepu	simptomatski akutni uveitis (~7 %)	entezitis HLA-B27 poz+ aksialna prizadetost (vključno s sakroiliitisom) družinska anamneza bolezni s HLA-B27 poz+
psoriatični artritis	Ž > M 2 vrha: 2–4 leta in 9–11 let 5–10 %	asimetrično ali simetrično mali ali veliki sklepi	pogost (10 %)	nohti s pikčastimi vdolbinicami oniholiza aktilitis psoriza družinska anamneza psorize
nediferencirani artritis	10 %			ne izpolnjuje meril za posamezno kategorijo ali izpolnjuje merila za > 1 kategorijo

TABELA 1: KLASIFIKACIJA JIA IN ZNAČILNOSTI POSAMEZNIH PODTIPOV (POVZETO PO 4).
Legenda: Ž – ženski; M – moški; RF – revmatoidni faktor; ANA – protijedrna protitelesa; HLA-B27 – humani levkocitni antigen B27.
TABLE 1: CLASSIFICATION AND CHARACTERISTICS OF JIA SUBTYPES (ADOPTED ACCORDING TO 4).

toidnega faktorja (RF) poliartrikularni JIA nadalje delimo na RF-pozitivni in RF-negativni poliartritis (3).

Dolgotrajno vnetje sklepa povzroči okvaro hrustanca, motnjo v rasti kosti in s tem neenakomerno dolžino udov (4).

Ker je diferencialna diagnoza poliartritisa zelo široka, mora biti obravnava otroka, ki ima težave s sklepi, sistematična in natančna. Temelji na podrobni anamnezi in kliničnem pregledu, laboratorijske izvide pa moramo vedno tolmačiti v skladu z anamnezo in najdbami ob kliničnem pregledu.

Prikaz primera

16-letno dekle je bilo napoteno na Pediatrično kliniko zaradi 6 mesecev trajajočih bolečin v sklepih. Sprva so bili boleči desno zapestje in proksimalni interfalangealni (PIP) sklepi desne roke, nato pa so se bolečine in otekline sklepov stopnjevale in širile. Težave so bile najbolj izrazite v jutranjem času, ko je potrebovala 2–3 ure, da je sklepe razgibala. Zaradi bolečin v levem kolenu in desnem gležnju je šepala, v šoli zaradi bolečine v desnem zapestju in malih sklepih rok ni mogla pisati. V zadnjih tednih je čutila tudi bolečine v vratu in čeljusti ob žvečenju, zato je opustila zobni aparat, ki ga je več let nosila zaradi nepravilnega ugriza. Ponoči je bolečina ni zbujala iz spanja.

Zaradi stopnjujočih se težav ji je izbrana zdravnica predpisala nesteroidna protivnetna zdravila v protibolečinskem odmerku po potrebi, ki pa niso bistveno olajšala težav. Izsledki laboratorijskih preiskav na primarni ravni so bili v mejah normalnih vrednosti (SR, CRP, levkociti), revmatoidni faktor (RF) pa je bil negativen.

Težave s sklepi so se pri deklici epizodno pojavljale že več let. V starosti 12 let so jo med gimnastiko bolela kolena, zato je šport opustila. V starosti 13 let si je pri športni vzgoji poš-

kodovala vrat, omejena gibljivost vratu pa je trajala približno dva tedna. Nekaj časa jo je bolelo desno zapestje po nerodnem skoku čez kozo, po dvigovanju uteži pa je opazala, da ji zapestje oteka. Večkrat je imela tudi otekline sklepov prstov po udarcu z žogo.

Ob pregledu v sprejemni ambulanti je navajala bolečine v številnih sklepih. Omejeni so bili gibljivost vratu, odpiranje ust ob bolečem desnem čeljustnem sklepu ter gibljivost obeh zapestij in desnega kolena. Slednje je bilo vidno oteklo z znaki izliva v sklep, otekel in boleč pa je bil tudi levi gleženj. Mali sklepi rok in nog so bili simetrično bolečinsko prizadeti. Pri dvigu roke nad glavo je navajala tudi bolečine v levi rami. Skupaj je bilo z znaki vnetja klinično prizadetih 26 sklepov.

Kljub klinični prizadetosti večjega števila sklepov je bila vrednost SR 9 mm/h, vrednost CRP pa le mejno povišana (11 mg/l). Levkociti so bili na zgornji meji normalnih vrednosti ($12,5 \times 10^9$). Prisotna je bila tudi blaga trombocitoza, anemije pa ni imela.

Na rentgenskem posnetku so bila vidna zadebeljena mehka tkiva v področju obeh zapestij in drugega PIP sklepa desne roke. Zožene so bile sklepne špranje obojestransko v radiokarpalnem sklepu, med kostmi zapestja in v karpometakarpalnih sklepih. Ultrazvočne preiskave gležnjev in nartov so pokazale znake tenosinovitisa več tetiv leve noge ter zadebeljeno in vnetno spremenjeno sklepno ovojnico tarzometatarzalnih sklepov. Posnetek magnetnoresonančnega slikanja (MRI) je pokazal znake vnetja čeljustnih sklepov in več manjših sklepov vratne hrbtenice.

Dodatne laboratorijske preiskave so pokazale višji titer protiteles ANA (1:320). Potrdili smo odsotnost RF. Deklica ni nosilka antigena HLA-B27. Biokemijske preiskave z mišičnimi encimi in kreatininom ter drugimi kazalniki vnetja so bile v mejah normalnih vrednosti. Za podrobnejšo opredelitev vnetja smo preverili še vrednosti aktivacije

komplementa in imunoglobulinov, ki so bile normalne.

Klinično stanje se ob protivnetnem zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatikami in fizikalni terapiji v tednu dni ni izboljšalo, zato smo po izključitvi ostalih vzrokov dolgotrajnega vnetja sklepov postavili diagnozo RF negativna poliartrikularna oblika JIA.

Ob uvedbi protivnetnega zdravljenja z metilprednizolonom in imunomodulatornega zdravljenja z metotreksatom je hitro prišlo do kliničnega izboljšanja z izzvenetjem bolečin in jutranje okorelosti ter izboljšanjem gibljivosti prizadetih sklepov.

Razpravljanje

Težave s sklepi so pogost razlog obiska pri zdravniku v otroštvu (1). S hkratno prizadetostjo več sklepov se lahko klinično manifestirajo različni bolezenski procesi, zato je obravnava otrok s poliartritisom diagnostični in terapevtski izziv. Diferencialna diagnoza je široka. Vnetje sklepa je lahko neposredna posledica infekcijskega povzročitelja ali mehanske poškodbe, posredna posledica delovanja imunskih mehanizmov ali del sistemskega procesa bolezni. Prvi korak k postavitvi diagnoze JIA je izključitev artritisa z znano etiologijo (6). Ključna sta natančna anamneza in klinični pregled, na podlagi katerih se odločimo glede nadaljnjih laboratorijskih in slikovnih preiskav. Čeprav so vnetni kazalniki (SR in CRP) vključeni v merila aktivnosti bolezni in jih uporabljamo tudi kot prognostične kazalnike intenzivnosti bolezni, za samo postavitev diagnoze niso potrebni. Pri otrocih s kroničnimi vnetnimi boleznimi sklepov podatkov o tem, v kolikšnem deležu so vrednosti vnetnih kazalnikov ob postavitvi diagnoze negativne ali zelo nizke, ni. V raziskavi na vzorcu odraslih bolnikov z revmatoidnim artritisom je imelo 22 % bolnikov nizke vrednosti CRP, 42 % pa mejne vrednosti CRP (9). Ob primerjavi različnih indeksov aktivnosti bolezni pri odraslih ugotavljajo,

da sta najbolj pomembna anamneza in dober klinični pregled, medtem ko vrednosti vnetnih kazalnikov le malo prispevajo k celotni oceni aktivnosti bolezni (10).

Naša bolnica je po klasifikaciji Mednarodnega združenja za revmatologijo glede na število prizadetih sklepov in odsotnost drugih vzrokov njenih težav in izsledke opravljenih preiskav izpolnjevala merila za diagnozo poliartrikularni RF-negativni JIA s pozitivnimi protitelesi ANA.

Prisotnost protiteles ANA protiteles ali RF za postavitev diagnoze JIA ni nujno potrebna. Obe vrsti protiteles sta lahko prisotni tudi pri številnih drugih boleznih, pri otrocih z JIA pa sta pomembni kot prognostična označevalca neugodnega poteka bolezni z dodatnimi zapleti (8). Otroci z RF-pozitivno poliartrikularno obliko JIA imajo lahko tudi protitelesa proti citruliniranemu cikličnemu peptidu (CCP), ki podobno kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) predstavljajo večje tveganje za agresiven potek bolezni z erozivnimi spremembami (8).

Laboratorijske preiskave ne smejo biti glavno vodilo pri obravnavi bolnika s sklepni težavami. Prisotnost znakov vnetja v sklepih ali priležnih strukturah potrdimo z natančnim kliničnim pregledom. Ob kliničnem pregledu si pri prikazu vnetja pomagamo tudi z različnimi slikovnimi tehnikami. Na rentgenskem posnetku lahko ugotavljamo zožene sklepne špranje, ki kažejo na stanjšanje hrustanca, erozijo in osteoporozo priležnih kosti. Z ultrazvočno preiskavo prikažemo zadebeljeno hiperemično sklepno ovojnico, tekočino v sklepu, sinovijske ciste, erozije in znake entezitisa ali tenosinovitisa. Magnetnoresonančno slikanje (MRI) omogoča ocenjevanje vseh sklepni struktur in prikaže tako znake sklepne vnetja kot tudi okvare sklepov. V pomoč nam je predvsem pri oceni sklepov, ki so slabše dostopni kliničnemu in ultrazvočnemu pregledu, kot so vratna hrbtnica in čeljustni sklepi (7).

Pozno postavljena diagnoza z zakasnim začetkom ustreznega zdravljenja je povezana s številnimi zapleti in slabšim izidom bolezni (4). Dolgotrajno vnetje sklepa lahko povzroči nepovratno okvaro hrustanca, lokalizirano motnjo v rasti kosti, kot je prekomerna rast ali predčasno zaprtje rastnih plošč (4).

Pri naši bolnici so bile vrednosti vnetnih kazalnikov normalne že od pojava težav s sklepi. Tudi RF nismo ugotovili, kar je najverjetneje pripomoglo k pozni napotitvi na nadaljnjo obravnavo. Glede na anamnezo bolečin v sklepih pri športnih dejavnostih že v obdobju zgodnjega mladostništva je zelo verjetno, da je imela težave s sklepi več let. Na dolgotrajno vnetje kažejo tudi s slikovnimi preiskavami vidne nepovratne okvare sklepov. Tudi nepravilen ugriz in potreba po ortodontski obravnavi sta najverjetneje posledica dolgotrajnega vnetja v čeljustnih sklepih, ki je pri naši bolnici privedlo do mikrognatije.

Zaključek

Temeljna načela uspešne obravnave JIA so zgodnja postavitev pravilne diagnoze, prepoznavanje aktivne bolezni in ohranjanje nadzora nad vnetjem, s čimer preprečimo poškodbe sklepov. Postavitev diagnoze je klinična in temelji predvsem na izključitvi drugih vzrokov znane etiologije. Diferencialnodiagnostične možnosti poliartritisa so široke. Laboratorijske preiskave ne smejo biti vodilo za obravnavo bolnika, zato moramo pri vsakem bolniku z dolgotrajnimi sklepni težavami tudi pri normalnih vrednostih vnetnih parametrov vedno pomisliti na JIA.

Literatura

1. Butenko T, Blazina Š, Pristop k otroku s težavami s sklepi. Approach to a child with joint problems. Slov Pediatr 2016; 23: 197–207.
2. Kliegman R., et al. Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 20. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.

3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31(2): 390–2.
4. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Clin North Am 2012; 59(2): 301–27.
5. Kahn PJ. Juvenile idiopathic arthritis – what the clinician needs to know. Bull Hospit Dis 2013; 71(3): 194–9.
6. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. Korean J Pediatr 2010; 53(11): 931–5.
7. Babyn P, Doria AS. Radiologic investigation of rheumatologic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2007; 33(3): 403–40.
8. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. Front Immunol. 2019;9:3168.
9. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2004 Jun;31(6):1095–7.
10. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthritis Res Ther. 2005;7(4):R796–806.

Tamara Dostanić, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana Center,
Ljubljana, Slovenija

Jera Grabnar, dr. med.

Sprejemno-triažna ambulanta,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

asist. dr. Veronika Velenšek, dr. med.

Sprejemno-triažna ambulanta,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

asist. Gašper Markelj, dr. med.

(kontaktna oseba / contact person)

Služba za alergologijo, revmatologijo in
klinično imunologijo
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,
Slovenija

e-naslov: gasper.markelj@kclj.si

prispelo / received: 5. 8. 2019
sprejeto / accepted: 2. 9. 2019