

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS: OPIS I KVANTIFIKACIJA FENOTIPA BOLESTI

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DESCRIPTION AND QUANTIFICATION OF THE DISEASE PHENOTYPE

Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Dr. sc. Ivan Padjen, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

tel.: +385-1-2388330

faks: +385-1-2388335

e-mail: ivan_padjen@yahoo.ca

Primljeno/Received: 26. 1. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 5. 4. 2017.

SAŽETAK

S obzirom na složenost bolesti koja zahvaća širok raspon organskih sustava, opis kliničkog fenotipa u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i dalje je izazov. U ovom pregledu temeljenom na opsežnoj pretrazi literature raspravlja se o ulozi klasifikacijskih kriterija te indeksa aktivnosti i oštećenja u opisu i kvantifikaciji fenotipa bolesti i njezina tijeka u bolesnika sa SLE-om. Unatoč ovim standardiziranim i validiranim alatima usporedba rezultata istraživanja provedenih na bolesnicima sa SLE-om ostaje tek djelomično moguća zbog razlika u kriterijima za uključivanje bolesnika i ostalih metodoloških teškoća.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemski eritemski lupus – dijagnoza, klasifikacija, patofiziologija, smrtnost; Fenotip; Indeks težine bolesti; Napredovanje bolesti; Reumatologija – standardi

ABSTRACT

Due to the complexity of the disease which affects a wide range of organ systems, describing the clinical phenotype of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) still represents a challenge. This review, based on an extensive search of the literature, discusses the role of classification criteria, disease activity, and damage indices in describing and quantifying the disease phenotype and course in patients with SLE. Despite these standardized and validated tools, the comparison of studies conducted on patients with SLE remains limited due to differences in inclusion criteria and other methodological issues.

KEYWORDS: Lupus erythematosus, systemic – classification, diagnosis, mortality, physiopathology; Phenotype; Severity of illness index; Disease progression; Rheumatology – standards

Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) primjer je kronične upalne autoimunosne bolesti koja zahvaća različite organe i organske sustave (1). U bolesnika sa SLE-om isprepleću se manifestacije sistemske bolesti i komor-

biditeta. Fenotip bolesti, odnosno skup svih njezinih kliničkih i laboratorijskih očitovanja, može se opisati na više razina i stupnjeva složenosti. Sve do druge polovice 20. stoljeća očitovanja bolesti u pojedinim bolesnika i skupina bolesnika prikazivana su deskriptivno jer nisu postojale validirane metode za opis fenotipa

bolesti. Budući da se klinička očitovanja, laboratorijski nalazi i razvoj komorbiditeta znatno razlikuju između bolesnika sa SLE-om, unatrag nekoliko desetljeća razvijeno je više različitih instrumenata kojima se opisuje fenotip bolesti. Najvažnije skupine instrumenata jesu:

- 1) klasifikacijski kriteriji – kojima se opisuju najvažniji simptomi, znakovi i rezultati dijagnostičkih pretraga karakteristični za SLE (2 – 5)
- 2) indeksi aktivnosti bolesti – kojima se u određenoj vremenskoj točki (ili preciznije rečeno: kraćem razdoblju do mjesec dana) u bolesnika sa SLE-om kvantificira i procjenjuje razina upalne aktivnosti bolesti (6)
- 3) indeks oštećenja – kojim se procjenjuje ireverzibilni učinak upalne bolesti i/ili imunosupresivnog liječenja, ali i komorbiditeta na ireverzibilni gubitak funkcije i promjenu strukture zahvaćenih organa i organskih sustava (7).

Instrumenti su razvijeni da bi se omogućilo jednoobrazno praćenje bolesnika te usporedba obilježja bolesnika između različitih istraživanja. U ovom pregledu prikazane su uloga i posebnosti prethodno navedenih instrumenata u praćenju i procjeni stanja bolesnika sa SLE-om. Nadalje, prikazane su preostale zapreke mogućnosti potpune usporedbe rezultata do sada provedenih istraživanja u bolesnika sa SLE-om. Radi toga provedena je iscrpna pretraga literature dostupne u bazi podataka *Pubmed* objavljene do 31. svibnja 2016.

Kriteriji za klasifikaciju SLE-a – Temelj opisa fenotipa bolesti

Prvo izdanje klasifikacijskih kriterija SLE-a Cohena i sur. objavljeno je 1971. godine. Značilo je to prekretnicu u shvaćanju ove bolesti jer je omogućilo paradigmatički pomak od anegdotalnog opisa različitih kliničkih slika prema skupu kliničkih očitovanja bolesti koja je potrebno istodobno ili sukcesivno ispuniti (2).

Dopunjene klasifikacijske kriterije Tana i suradnika iz 1982. godine (3) te Hochbergovu reviziju tih kriterija iz 1997. godine (4) (tablica 1.) prihvatilo je Američko društvo za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology* – ACR). Navedeni su kriteriji od svoje objave u širokoj upotrebi, a služe za opis kliničke slike bolesti u bolesnika s već postavljenom dijagnozom SLE-a. Riječ je o 11 očitovanja bolesti (od kojih neka imaju podskupine ili potkriterije) koja uključuju simptome, znakove i nalaze dijagnostičke obrade karakteristične za SLE. Ovi klasifikacijski kriteriji nipošto ne uključuju sva moguća očitovanja bolesti, nego je riječ o najčešćima i/ili specifičnima za bolest. Za klasifikaciju bolesnika potrebno je ispunjenje četiriju od ukupno 11 kriterija. Za kriterije vrijedi pravilo kumulativne ispunjenosti – jedanput ispunjen kriterij prema definiciji kriterija ispunjen je trajno (3, 4).

TABLICA 1. Klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog društva (engl. kr. ACR) – revizija iz 1997. godine (prema referenciji br. 4)

TABLE 1 Classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) – the 1997 revision (according to reference No 4)

Kriterij ACR-a	Definicija
Leptirasti eritem	fiksni eritem, u razini ili iznad razine kože obraza, sklon pošteđi nazolabijalnih brazda
Diskoidni osip	crveni uzdignuti kožni plakovi prekriveni keratotičnim ljuskama i folikularnim čepovima; atrofično ožiljkavanje može nastupiti u starijim lezijama
Fotosenzitivnost	kožni osip kao rezultat neuobičajene reakcije na Sunčevu svjetlost, prema anamnezi ili opservaciji liječnika
Oralne ulceracije	oralne ili nazofaringealne ulceracije, obično bezbolne, uočio ih liječnik
Artritis	neerozivni artritis koji zahvaća ≥ 2 periferna zgloba, karakteriziran osjetljivošću na dodir, oteklinom ili izljevom
Serozitis	a) pleuritis – uvjerljiva anamneza pleuritične boli ili trenje koje je čuo liječnik ili dokaz pleuralnog izljeva b) perikarditis – dokumentiran EKG-om, trenjem ili dokazom perikardijalnog izljeva
Bubrežni poremećaj	a) perzistentna proteinurija $> 0,5$ grama na dan ili više od 3+ b) stanični cilindri – eritrocitni, hemoglobinski, granularni, tubularni ili miješani
Neuro-psihijatrijski poremećaj	a) epilepsija b) psihoza (obje u izostanku podražajnih lijekova ili poznatoga metaboličkog poremećaja kao što su uremija, ketoacidoza ili elektrolitni disbalans)
Hematološki poremećaj	a) hemolitička anemija – s retikulocitozom b) leukopenija – $< 4000/\text{mm}^3$ u barem dva navrata c) limfopenija – $< 1500/\text{mm}^3$ u barem dva navrata d) trombocitopenija $< 100.000/\text{mm}^3$ bez podražajnih lijekova
Imunosni poremećaj	a) anti-dsDNA-protutijela u abnormalnom titru b) prisutnost protutijela protiv Sm-nuklearnog antigena c) pozitivan nalaz antifosfolipidnih protutijela: – abnormalna razina antikardiolipinskih protutijela IgM ili IgG u serumu ili – pozitivan rezultat testa za lupusni antikoagulans dobiven standardnom metodom ili – lažno pozitivan test na sifilis
Antinuklearna protutijela	Abnormalni titar antinuklearnih protutijela određen imunofluorescencijom ili ekvivalentnim esejom

Važno je naglasiti da su kriteriji razvijeni na skupini bolesnika kojima je već postavljena dijagnoza SLE-a te da je njihova primarna namjena opis (klasifikacija) kliničkih značajki u bolesnika radi uključivanja bolesnika u istraživanja (3). Drugim riječima, njihova je temeljna svrha da bolesnici uključeni u istraživanja

zaista imaju istu (ili barem sličnu) bolest (8). Unatoč tomu klasifikacijski kriteriji često se rabe kao pomoćna mjera u postavljanju kliničke dijagnoze bolesti budući da do danas nisu razvijeni dijagnostički kriteriji za SLE. Didaktička vrijednost kriterija vjerojatno je ukupno pridonijela ranijem postavljanju dijagnoze zbog obraćanja pozornosti na laboratorijske parametre koji su sastavni dio prezentacije SLE-a (pokazatelji hematološkog i imunosnog poremećaja), a koji prije uvođenja kriterija nisu bili uzimani u obzir (8). Tomu u prilog govori i studija Kristine Uramoto i sur. koji su u bolesnika sa SLE-om iz Rochestera (Minnesota, SAD) utvrdili višu proporciju pozitivnosti antinuklearnih protutijela prilikom postavljanja dijagnoze SLE-a u razdoblju od 1980. do 1992. (77%) nasuprot proporciji prilikom postavljanja dijagnoze u razdoblju od 1950. do 1979. godine (43%) (9).

U današnje vrijeme, međutim, uporaba klasifikacijskih kriterija u dijagnostičke svrhe nije prihvatljiva. Striktno pridržavanje navedenih kriterija u dijagnostičke svrhe može odgoditi dijagnozu, uzevši u obzir da su klasifikacijski kriteriji razvijeni s ciljem da budu u prvom redu specifični, a tek potom osjetljivi (8). Osim toga, klasifikacijski kriteriji ne uzimaju u obzir široki diferencijalnodijagnostički spektar bolesti i stanja koja je potrebno isključiti prije postavljanja dijagnoze SLE-a. Između ostalog, ostaje otvoreno pitanje stvarnog postojanja SLE-a u bolesnika s ispunjena četiri klinička kriterija, a bez ijednoga pozitivnog protutijela karakterističnog za bolest (8). Ipak, razmjer posljednjeg problema relativno je malen, što potvrđuje i nalaz istraživanja iz našeg centra u kojem je negativan nalaz antinuklearnih protutijela bio prisutan u manje od 5% bolesnika sa SLE-om (10). S druge strane, oslanjajući se samo na klasifikacijske kriterije kao metodu za donošenje dijagnoze, možemo ju postaviti u bolesnika koji u stvari imaju neku drugu sustavnu autoimunosnu bolest – izoliranu ili u kontekstu preklapanja sa SLE-om (11).

Klasifikacijski kriteriji SLICC-a (engl. *Systemic Lupus International Collaboration Clinics*) iz 2012. godine (tablica 2.) kompleksniji su od kriterija ACR-a te u odnosu prema njima imaju nešto višu osjetljivost (97 : 83%), a nižu specifičnost (84 : 96%) (5). Uvjet za klasifikaciju prema ovim kriterijima jest kumulativna ispunjenost ≥ 4 kriterija (od čega barem jednoga kliničkog i jednoga laboratorijskog) ili prisutnost lupusnog nefritisa dokazanog patohistološki uz pozitivan nalaz antinuklearnih ili anti-dsDNK-protutijela (5). Iako načelno mogu pridonijeti ranijoj dijagnozi (zbog više osjetljivosti), ni oni prema definiciji nisu namijenjeni postavljanju dijagnoze. Ostaje otvoreno i pitanje njihove šire primjene budući da su razvijeni u tercijarnim centrima. S obzirom na njihovu veću složenost i nejasne prednosti u odnosu prema „starim“

TABLICA 2. Klasifikacijski kriteriji *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (engl. kr. SLICC) (prema referenciji br. 5)
TABLE 2 The *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (SLICC) classification criteria (according to reference No 5)

Klinički kriterij	Definicija
Akutni kožni lupus	leptirasti eritem, bulozni lupus, toksična epidermalna nekroliza, makulopapulozni osip, fotosenzitivni osip u odsutnosti dermatomiozitisa ili subakutni kožni lupus
Kronični kožni lupus	klasični diskoidni osip, hipertrofični (verukozni) lupus, lupusni panikulitis (profundus), mukozni lupus, lupus tumidus, <i>chilblains</i> lupus, preklapanje diskoidnog lupusa i lichen planusa
Oralne ili nazalne ulceracije	u odsutnosti drugih uzroka
Neožiljna alopecija	difuzno stanjivanje vlasišta uz fragilnost kose te vidljive otkrhnute vlasi, u odsutnosti drugih uzroka
Artritis	sinovitis koji zahvaća ≥ 2 zgloba, karakteriziran oteklinom ili izljevom; ili osjetljivost ≥ 2 zgloba uz jutarnju zakočenost dulju od 30 minuta
Serozitis	tipična pleuralna bol dulja od jednog dana ili pleuralni izljevi ili pleuralno trenje; tipična perikardijalna bol dulja od jednog dana ili perikardijalni izjev ili perikardijalno trenje ili perikarditis dokazan ultrazvukom, u odsutnosti drugih uzroka
Bubrežni poremećaj	proteinurija > 500 mg/24 h ili eritrocitni cilindri
Neurološki poremećaj	epilepsija, psihoza, mononeuritis multiplex u odsutnosti drugih uzroka, mijelitis, periferna ili kranijalna neuropatija u odsutnosti drugih uzroka, akutno smeteno stanje, u odsutnosti drugih uzroka
Hemolitička anemija	prisutnost hemolitičke anemije
Leukopenija	leukopenija $< 4000/\text{mm}^3$ ili limfopenija $< 1000/\text{mm}^3$ barem jedanput, u odsutnosti drugog uzroka
Trombocitopenija	$< 100.000/\text{mm}^3$ barem jedanput, u odsutnosti drugih uzroka
Imunološki kriterij	Definicija
Antinuklearna protutijela	iznad gornje granice referentnih vrijednosti za laboratorij
Anti-dsDNK-protutijela	kao za ANA (ili > 2 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti ako se mjere metodom ELISA)
Anti-Sm-protutijela	prisutnost protutijela protiv Sm-nuklearnog antigena
Pozitivnost antifosfolipidnih protutijela	pozitivni test lupusnog antikoagulansa, lažno pozitivan test rapidnog reagina plazme, srednji ili visoki titar antikardiolipinskih protutijela (IgG, IgA, IgM), prisutnost protutijela protiv β_2 -glikoproteina I (IgG, IgA, IgM)
Snižen komplement	snižen C3, C4 ili CH50
Izravni Coombsov test	pozitivan test u odsutnosti hemolitičke anemije

kriterijima, kriterije grupe SLICC nisu prihvatili ni ACR ni Europska liga protiv reumatizma (EULAR). S obzirom na to da kriteriji SLICC-a smanjuju broj bolesnika s „inkompletnim“ lupusom (bolesnika s dijagnozom SLE-a, ali bez zadovoljenih kriterija za klasifikaciju (12)), čini se da odabir ovih kriterija ima prednost u studijama u kojima je potrebna viša osjetljivost prilikom odabira bolesnika, za razliku od potrebe za višom specifičnošću kada su kriteriji ACR-a ipak povoljniji izbor (13).

Unatoč dugotrajnoj primjeni klasifikacijskih kriterija ACR-a još nije potpuno odgovoreno na pitanje je li i u kojoj mjeri ukupan broj kriterija pokazatelj težine bolesti. U istraživanju prediktora oštećenja radne grupe SLICC-a broj kriterija ACR-a u trenutku uključivanja bolesnika u univarijatnoj analizi identificiran je kao prediktor novonastalog oštećenja (relativni rizik 1,19; 95%-tni interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*, skraćeno CI 1,06 – 1,34). Ipak, njegova uloga nije potvrđena u multivarijatnoj analizi, niti je potvrđena njegova uloga kao prediktora (navješćivača) razvoja dodatnog oštećenja u bolesnika u kojih je ono odranije prisutno (14).

S druge strane, postavlja se pitanje kliničke relevantnosti broja klasifikacijskih kriterija kao pokazatelja težine bolesti. Naime, četiri od jedanaest kriterija opisuju kožno-sluznične manifestacije bolesti, a zahvaćanje bubrega i središnjega živčanog sustava zastupljeno je s po jednim kriterijem (3, 4). Problem nerazmjera između zastupljenosti pojedinih kriterija pokušao se riješiti pripisivanjem težinskih faktora svakom pojedinom kriteriju u „težinskim“ (engl. *weighted*) kriterijima Clougha i suradnika te njihovoj revidiranoj verziji Karen Costenbader i suradnika (15, 16). Tako je oralnim ulceracijama pripisan faktor 0,1, a lupusnom nefritisu tipa III ili IV faktor 2,0. Pri tomu je za klasifikaciju bolesnika prema navedenim „težinskim“ kriterijima potreban ukupan zbroj faktora veći ili jednak 2,0. Iako je primarna namjena modifikacije kriterija ACR-a bila preciznija klasifikacija bolesnika za uključivanje u istraživanja (dakle, poboljšanje metričkih osobina izvornih kriterija ACR-a), zbroj faktora prema definiciji navedenih kriterija utvrđen je i kao prediktor oštećenja u multivarijatnoj analizi u bolesnika iz američke multietničke kohorte LUMINA (engl. *Lupus in minorities: nature vs. nurture*) (17). Ipak, entuzijazam prema primjeni navedenih „težinskih“ kriterija splasnuo je nakon nalaza njihove relativno niske specifičnosti u odnosu prema izvornim kriterijima ACR-a (60,4 : 71,9%), što povećava vjerojatnost klasifikacije bolesnika koji zapravo nemaju SLE (18).

Unatoč klinički dvojbenoj relevantnosti ukupnog broja kriterija ACR-a kao pokazatelja težine bolesti u dosadašnjim je istraživanjima prepoznato da prisut-

nost nekih kriterija upućuje na težu bolest. Doria i suradnici u svojem su istraživanju utvrdili lošije preživljenje u bolesnika s kriterijima karakterističnima za tešku bolest (zahvaćanje središnjega živčanog sustava i bubrega, hemolitička anemija te značajke koje nisu uključene u kriterije: zahvaćanje parenhima pluća, srca i aplastična anemija) nasuprot kriterijima karakterističnima za blagu bolest (zahvaćanje kože, sluznica i zglobova) (19). Klasifikacijski kriteriji ACR-a također su poslužili za formiranje klastera bolesnika čije se preživljenje međusobno razlikuje (20).

Aktivnost bolesti

Aktivnost SLE-a pojam je koji označava intenzitet zahvaćanja različitih organa i organskih sustava upalom koja je karakteristična za osnovnu bolest i za koju nije vjerojatno da je posljedica nekoga drugog zbivanja (npr., infekcije). Zamijećeno je da aktivnost u tijeku bolesti pojedinog bolesnika može poprimiti tri karakteristična obrasca: relapsno-remitentni, trajno aktivni, ali i dugotrajnu remisiju (21).

Iako se u ranijim razdobljima aktivnost bolesti pokušavala opisati i pratiti temeljem kliničkih i pojedinih laboratorijskih nalaza, ubrzo je uočeno da pojedini samovoljno odabrani i izdvojeni parametri nisu dostatni za procjenu upalne aktivnosti u složenoj bolesti kao što je SLE. Zbog toga je unatrag nekoliko desetljeća razvijeno više različitih kompozitnih indeksa aktivnosti bolesti. Indeksi su uobičajeno podijeljeni na globalne i organ-specifične. Najčešće primjenjivani globalni indeksi jesu SLEDAI (engl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), ECLAM (engl. *European Consensus Lupus Activity Measurements*), SLAM-R (engl. *Systemic Lupus Activity Measurement, Revised*) te BILAG (engl. *British Isles Lupus Assessment Group*), koji je ujedno i najkompleksniji indeks aktivnosti (22, 23). U organ-specifične indekse ubrajaju se pojedine kategorije indeksa BILAG i indeks za procjenu aktivnosti kožnog lupusa CLASI (engl. *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*) (22).

Iako su se indeksi najprije rabili u istraživačke svrhe, unatrag nekoliko godina sve su izraženija nastojanja usmjerena na implementaciju indeksa aktivnosti u rutinsku kliničku procjenu bolesnika. U smjernicama EULAR-a iz 2010. preporučeno je da bi prilikom svakog posjeta reumatologu trebalo procijeniti aktivnost SLE-a nekim od validiranih indeksa (24). Unatoč takvom optimističnom stajalištu treba biti svjestan utroška vremena i resursa koji formalna procjena aktivnosti bolesti znači kada se rabi u rutinskome kliničkom radu. Ovisno o indeksu aktivnosti ispunjavanje formulara indeksa iziskuje do 20 dodatnih minuta po bolesniku, a administrativno provođenje pri-

kupljenih podataka može iziskivati i do 50 dodatnih minuta po bolesniku kada se rabe opsežniji indeksi poput BILAG-a (23).

Unatoč činjenici da su indeksi aktivnosti u prvom redu namijenjeni za prospektivnu primjenu i/ili primjenu u opservacijskim kohortnim istraživanjima ECLAM i SLEDAI su validirani i za retrospektivnu primjenu. Uvjet za njihovu primjenu u retrospektivnim istraživanjima jest da su u medicinskoj dokumentaciji koja proistječe iz rutinskog rada dosljedno i uniformno bilježeni svi podaci relevantni za izračun vrijednosti indeksa (25, 26). Naime, većina validiranih indeksa za procjenu aktivnosti u određenoj vremenskoj točki uzima u obzir klinička očitovanja i laboratorijske nalaze koji su zabilježeni unatrag najviše mjesec dana od točke promatranja (27).

Aktivnost bolesti ima jasne prognostičke implikacije u bolesnika sa SLE-om jer je prepoznata kao nezavisni prediktor oštećenja i smrtnosti (28). U studiji rane smrtnosti provedenoj na 288 bolesnika uključenih u američku multietničku kohortu LUMINA tijekom petogodišnjeg praćenja utvrđena je smrt 34/288 bolesnika, a multivarijatnom analizom identificirana su tri rizična čimbenika za nastup smrti u promatranom razdoblju: siromaštvo, iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a i indeks aktivnosti SLAM (29). Slično tomu, u studiji britanskih autora provedenoj na 350 bolesnika utvrđena su tri nezavisna prediktora smrtnosti: viša dob bolesnika i iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a u trenutku uključivanja u studiju te prosječan iznos indeksa aktivnosti BILAG-a (28).

Ireverzibilno oštećenje prouzrokovano bolešću i njezinim liječenjem

Oštećenje prouzrokovano osnovnom bolešću i njezinim liječenjem važan je pojam u opisu kliničke slike i tijeka SLE-a. Ono je kao koncept definirano ireverzibilnim oštećenjem organa i organskih sustava, a izražava se i mjeri indeksom oštećenja SLICC/ACR-a (7) (tablica 3.). Riječ je o globalnom indeksu oštećenja koji se praktički jedini primjenjuje u prikazu globalnog oštećenja u bolesnika sa SLE-om te se zbog toga gotovo izjednačava s pojmom oštećenja. Indeks sadržava 41 pojam (podsastavnicu) grupiran u 12 skupina (sastavnica) koje uglavnom odgovaraju organskim sustavima. Može poprimiti vrijednost od 0 do 47, ali je rijetko viši od 12 (27). Sastavnica ili podsastavnica indeksa smatra se prema definiciji ispunjenom ako je bolest/stanje koje ona označuje nastupilo nakon dijagnoze SLE-a i trajalo neprekidno barem šest mjeseci. Kriterij trajanja poremećaja ne treba biti zadovoljen u slučaju infarkta miokarda, cerebrovaskularnog infarkta, gubitka tkiva zbog periferne vaskularne insuficijencije i pojedinih podsastavnica gastrointestinalnog oštećenja za koje je samom njihovom pojavom nastupilo ireverzibilno

oštećenje (7). Unatoč prihvaćenoj definiciji ireverzibilnosti akumuliranog oštećenja potrebno je napomenuti da u nekim slučajevima i nakon više od šest mjeseci ipak dolazi do poboljšanja pojedinih sastavnica indeksa oštećenja do razine u kojoj sastavnica inicijalno ne bi bila klasificirana kao oštećenje. To, međutim, ne mijenja ispunjenost jedanput utvrđenog oštećenja (30). Primjeri za to su djelomična regresija proteinurije i poboljšanje bubrežne funkcije nakon duljeg vremena, kao i ponovna pojava menstrualnog krvarenja nakon duljeg razdoblja amenoreje (30).

Kao prediktori razvoja oštećenja u bolesnika sa SLE-om identificirani su muški spol, dob pri postavljanju dijagnoze SLE-a, dulje trajanje bolesti i viša dob bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki promatranja, nebjelačka etnička pripadnost (pitanje socioekonomskih razlika), aktivnost bolesti, hipertenzija te primjena nekih lijekova – u prvom redu glukokortikoida, ciklofosfamida i azatioprina (14, 31). Potrebno je istaknuti da je primjena tih lijekova češća u bolesti s visokim stupnjem aktivnosti te da je zbog toga teško razlučiti utjecaj aktivnosti bolesti od utjecaja njezina liječenja na razvoj oštećenja (engl. *confounding by indication*) (31, 32). Prema bimodalnom modelu razvoja oštećenja, rano je oštećenje pripisivo aktivnosti same bolesti, a kasno oštećenje imunosupresivnom liječenju, osobito prethodno spomenutim glukokortikoidima. Oni su i nekad i danas smatrani „cijenom koju je potrebno platiti“ da bi se kontrolirala aktivnost same bolesti (33, 34). Ipak, glukokortikoidima se pripisuje nastup oštećenja i u ranijem tijeku bolesti te progresija već postojećeg oštećenja (14), zbog čega je porasla svijest o potrebi primjene nižih doza i modifikacije plana liječenja – posebno u sklopu sve artikuliranih nastojanja primjene koncepta *treat to target* u liječenju SLE-a (34, 35). U nedavnoj studiji španjolskih autora utvrđeno je da dnevne doze niže od 7,5 mg prednizona i pulsovi metilprednizolona u dozama do 500 mg nisu povezani s kumulacijom oštećenja tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja (36).

Posebno je važna činjenica da je postojeće oštećenje utvrđeno kao čimbenik rizika od nastanka nekoga budućeg, što upućuje na mogućnost progresije već postojećega unatoč dobroj kontroli aktivnosti bolesti (37). Oštećenje je identificirano kao nezavisni prediktor smrtnosti u bolesnika sa SLE-om (30, 38, 39). U nedavnoj metaanalizi opservacijskih studija provedenih od 1950-ih do 2000-tih godina neuropsihijatrijsko i bubrežno oštećenje identificirani su kao sastavnice oštećenja koje najviše pridonose smrtnosti (40). Taj je nalaz u skladu i s rezultatima istraživanja desetogodišnjega preživljenja u incepcijskoj kohorti 213 bolesnika našeg centra u kojem je utvrđeno niže preživljenje u bolesnika s neuropsihijatrijskim i bubrežnim poreme-

TABLICA 3. Indeks oštećenja prema kriterijima *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* / American College of Rheumatology (kr. SLICC/ACR-a) (prema referenciji br. 7)
 TABLE 3 *Systemic Lupus International Collaboration Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index* (according to reference No. 7)

Sastavnica SLICC/ACR-ova indeksa oštećenja	Skor*	Sastavnica SLICC/ACR-ova indeksa oštećenja	Skor*
Očna		Periferna vaskularna	
a) katarakta bilo kad	1	a) klaudikacija	1
b) promjena retine ili optička atrofija	1	b) manji gubitak tkiva (prostor pulpe)	1
Neuropsihijatrijska		c) znatan gubitak tkiva bilo kad (prst ili ud) (skor 2 ako > 1 mjesto)	1 (2)
a) kognitivni poremećaj (ili velika psihoza) <i>Systemic Lupus International Collaboration Clinics</i>	1	d) venska tromboza s oticanjem, ulceracijom ili venskom stazom	1
b) epileptički napadaji koji iziskuju terapiju tijekom 6 mjeseci	1	Gastrointestinalna	
c) cerebrovaskularni inzult bilo kad (skor 2 ako > 1)	1 (2)	a) infarkt ili resekcija crijeva ispod duodenuma, slezene, jetre, žučnog mjehura bilo kad (skor 2 ako > 1 mjesto)	1 (2)
d) kranijalna ili periferna neuropatija (osim optičke)	1	b) mezenterijska insuficijencija	1
e) transversni mijelitis	1	c) kronični peritonitis	1
Bubrežna		d) striktura ili kirurgija gornjega gastrointestinalnog trakta bilo kad	1
a) glomerularna filtracija < 50%	1	Muskulo-skeletna	
b) proteinurija > 3,5 g/24 h ili:	1	a) mišićna atrofija ili slabost	1
c) terminalna faza bubrežne bolesti (nevezano uz dijalizu ili transplantaciju)	3	b) deformirajući ili erozivni artritis	1
Plućna		c) osteoporoza s frakturom ili kolapsom kralješka	1
a) plućna hipertenzija (prominentna desna klijetka ili glasni P2)	1	d) avaskularna nekroza (skor 2 ako > 1 mjesto)	1 (2)
b) plućna fibroza (fizikalno ili radiografski)	1	e) osteomijelitis	1
c) smanjenje pluća (radiografski)	1	Kožna	
d) pleuralna fibroza (radiografski)	1	a) kronična ožiljna alopecija	1
e) plućni infarkt (radiografski)	1	b) znatno stvaranje ožiljka ili panikuluma izvan vlasista i prostora pulpe	1
Kardiovaskularna		c) ulceracija kože (izuzev trombozu)	1
a) angina ili koronarna prenosnica	1	Prijevremeno zatajenje gonada	1
b) infarkt miokarda bilo kad (skor 2 ako > 1)	1 (2)	Šećerna bolest	1
c) kardiomiopatija (disfunkcija ventrikula)	1	Maligna bolest (osim displazije) (skor 2 ako > 1 mjesto)	1 (2)
d) bolest zalistka (dijastolički šum ili sistolički šum > 3/6)	1		
e) perikarditis ili perikardiektomija	1		

* Entitet treba biti prisutan barem 6 mjeseci osim ako drukčije nije navedeno. Ponovljene epizode moraju biti vremenski odvojene barem 6 mjeseci da bi se dodijelio skor u iznosu 2 – ista lezija ne može biti skorirana dva puta. / An entity should be present for at least 6 months except when indicated otherwise. Repeated episodes should be at least 6 months apart to ascribe a score of 2 – the same lesion cannot be scored twice.

čajem, ali kao klasifikacijskim kriterijima ACR-a, a ne kao sastavnicama indeksa oštećenja (41).

Indeks oštećenja SLICC/ACR-a uobičajeno se rabi u kliničkoj praksi te je u smjernicama EULAR-a za praćenje bolesnika sa SLE-om u rutinskom radu preporučeno određivanje indeksa oštećenja barem jedanput na godinu (24). Procjena oštećenja s pomoću indeksa SLICC/ACR-a može se provesti i retrospektivno, na temelju analize medicinske dokumentacije (42). Prednost indeksa oštećenja SLICC/ACR-a, za razliku od brojnih indeksa aktivnosti, jest da procjena kliničkih događaja ne ovisi o uskom razdoblju u kojem se medicinski podaci uzimaju u obzir, a koje je u slučaju indeksa aktivnosti do mjesec dana (27).

Zapreke u uspoređivanju rezultata različitih istraživanja i pokušaji njihova zaoblazanja

Primjena izjednačenih klasifikacijskih kriterija te mjera aktivnosti i oštećenja otvorila je vrata usporedivosti rezultata između istraživanja obilježja bolesnika sa SLE-om. Ipak, usporedba i dalje ostaje otežana zbog velikih metodoloških razlika (43, 44): studije se međusobno razlikuju po tome jesu li prospektivne ili retrospektivne, prema kalendarskom razdoblju provođenja, demografskim karakteristikama bolesnika, broju uključenih bolesnika, prema tomu jesu li uključeni bolesnici iz čitave populacije ili pak bolesnici tercijarnih

centara, izvorima podataka i opsegu prikupljenih podataka te prema tomu jesu li rezultati studije uspoređeni sa sličnim parametrima dobivenima analizom opće populacije (kao u slučaju određivanja standardiziranog omjera smrtnosti) (45). Razlikuju se također prema načinu definiranja početka bolesti – radi li se o prvome važnom simptomu, trenutku kliničke dijagnoze SLE-a ili, pak, trenutku ispunjavanja četiriju ili više klasifikacijskih kriterija ACR-a (43, 46, 47). Budući da za SLE još nisu definirani dijagnostički kriteriji, neizjednačenost definicije početka bolesti može utjecati na procjenu vremena proteklog od početne točke praćenja pa do trenutka nastupa neželjenog ishoda kao što je smrt. Dijagnoza bolesti postavljena u njezinu ranijem tijeku formalno produljuje preživljenje bolesnika, ali je u tom slučaju riječ o vremenskoj pristranosti (engl. *length time bias*) budući da je točka dijagnoze pomaknuta prema ranije, a ne nužno točka smrti prema kasnije (48).

Rezultati temeljeni na istraživanjima provedenima u samo jednom centru imaju ograničenu vrijednost s obzirom na ograničenu primjenjivost takvih istraživanja, ograničene resurse kojima pojedini centar raspolaže i s obzirom na, kao što je već u više navrata naglašeno, velike metodološke razlike između studija na kojima se temelje današnja saznanja o epidemiologiji i ishodima SLE-a. Zbog toga je unatrag nekoliko desetljeća već prisutna tendencija udruživanja istraživačkih centara u različite istraživačke grupe koje su spominjane prije u tekstu (npr., SLICC i LUMINA). Tomu su na tragu i planovi formiranja europskog registra bolesnika sa SLE-om.

Ipak, unatrag nekoliko godina postoji tendencija još većeg okrupnjavanja podataka u sklopu koncepta za koji se uobičajeno rabi engleski termin *big data* (što u slobodnom prijevodu znači „velika količina podataka“). U nedavnome su sustavnom pregledu osnovnih demografskih i geoepidemioloških obilježja sistemskih autoimunskih bolesti temeljenom na paralelnom pretraživanju tražilica *Google* i *Pubmed* prikazana osnovna demografska obilježja gotovo 360.000 bolesnika, od toga više od 74.000 s dijagnozom SLE-a (49). Iz analize su prethodno isključena istraživanja u kojima je sudjevalo manje od 1000 bolesnika, što upućuje na smjer razmišljanja autora prema kojem studije s malim brojem bolesnika ne pridonose „velikoj slici“ koja se pokušava dobiti okrupnjavanjem prikupljenih podataka.

U SAD-u je nedavno uveden registar RISE (engl. *Rheumatology Informatics System for Effectiveness*) kao središnji repozitorij elektroničkih zapisa bolesnika koje su pratili i liječili reumatolozi. Sustav je razvijen primarno radi nadzora kvalitete skrbi za bolesnike s reumatskim bolestima, ali daje i platformu za istraživanja koja će *de facto* moći služiti kao registar svih reumatskih bolesti u SAD-u. Takav će pristup omogućiti istraživanja velikog broja bolesnika sa SLE-om u jed-

noj studiji uz izbjegavanje metodoloških neizjednačenosti (50). Ostaje, međutim, otvoreno pitanje koliko će već etablirane istraživačke grupe kao što su SLICC i LUMINA biti spremne podastrijeti svoje podatke tomu novoformiranomu nacionalnom registru.

U Hrvatskoj se dosadašnja saznanja o obilježjima bolesnika sa SLE-om temelje na podacima iz baza podataka triju sveučilišnih centara (Zagreb, Osijek, Rijeka) (10, 51 – 54). Kako bi se dosegao standard vođenja podataka razvijenih znanstvenih centara, nužno je najprije sjediniti podatke svih zainteresiranih domaćih centara te potom s takvim podacima ostvariti suradnju na međunarodnoj razini.

Zaključak

Izjednačen opis fenotipa bolesti preduvjet je za usporedbu rezultata istraživanja u bolesnika sa SLE-om. Klasifikacijski kriteriji temelj su opisa fenotipa SLE-a – garancija su da se zaista radi o bolesnicima s istom odnosno sličnom sistemskom autoimunom bolešću. Oni su zajednički nazivnik i uvjet za usporedbu svih drugih obilježja bolesti, među kojima se izdvajaju aktivnost i oštećenje. Aktivnost je reverzibilna mjera razmjera sistemske upale svojstvene osnovnoj bolesti u uskome vremenskom intervalu, dok je oštećenje ireverzibilni parametar koji sjedinjuje utjecaj sistemske autoimunske bolesti, utjecaj liječenja, ali i svih komorbiditeta, od kojih su mnogi u bolesnika sa SLE-om prisutni češće nego u općoj populaciji. Pojmovi aktivnosti i oštećenja uklopljeni su i u koncept *treat to target*, koji se unatrag nekoliko godina nastoji implementirati i u bolesnika sa SLE-om (34, 35).

Unatoč jasno definiranim instrumentima za opis fenotipa SLE-a usporedba rezultata različitih istraživanja i dalje je otežana zbog razlika u kriterijima uključivanja bolesnika u istraživanja, kao i zbog drugih metodoloških neizjednačenosti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384:1878–88.
2. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin I, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1971;21:643–8.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271–7.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.

5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677–86.
6. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:183.
7. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, 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;39:363–9.
8. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:687–94.
9. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. *Arthritis Rheum.* 1999;42:46–50.
10. Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J.* 2012;53:149–54.
11. Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus.* 1999;8:586–95.
12. Ugarte-Gil ME, Alarcón GS. Incomplete systemic lupus erythematosus: Early diagnosis or over diagnosis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:285–7.
13. Ines L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:1180–5.
14. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1706–13.
15. Clough JD, Elrazak M, Calabrese LH, Valenzuela R, Braun WB, Williams GW. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1984;144:281–5.
16. Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:2545–50.
17. Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, et al. SLE in three ethnic groups XIII. the “weighted” criteria as predictors of damage. *Lupus.* 2002;11:329–31.
18. Sanchez ML, Alarcón GS, McGwin G, Fessler BJ, Kimberly RP. Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies? A comparison with the American College of Rheumatology criteria. *Lupus.* 2003;12:468–70.
19. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119:700–6.
20. To CH, Mok CC, Tang SS, Ying SK, Wong RW, Lau CS. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus.* 2009;18:1267–75.
21. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev.* 2015;14:601–8.
22. Thanou A, Merrill JT. Top 10 things to know about lupus activity measures. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:334.
23. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res.* 2011;63 Suppl 11:S37–46.
24. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1269–74.
25. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:445–50.
26. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus.* 1999;8:638–44.
27. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:685–708.
28. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, Egger PJ, Isenberg DA. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:491–8.
29. Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001;45:191–202.
30. Dayal NA, Gordon C, Tucker L, Isenberg DA. The SLICC damage index: past, present and future. *Lupus.* 2002;11:261–5.
31. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:352–61.
32. Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients—what have we learned so far? *Lupus.* 2013;22:1225–31.
33. Urowitz MB, Gladman DD. Late mortality in SLE - “the price we pay for control.” *J Rheumatol.* 1980;7:412–6.
34. Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4 Suppl 73):S112–5.
35. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:958–67.
36. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina J-A, Moran M-A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1470–6.
37. Alarcón GS, Roseman JM, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:202–5.
38. Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GE. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients

- with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus*. 2008;17:1042–8.
39. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:93–6.
 40. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:830–9.
 41. Padjen I, Erceg M, Cerovec M, Mayer M, Stevanović R, Anić B. Ten-year survival and its predictors in a retrospective inception cohort of SLE patients from a Croatian tertiary center. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl 99):S–112.
 42. Thumboo J, Lee HY, Fong KY, et al. Accuracy of medical record scoring of the SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:358–62.
 43. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004;3:423–53.
 44. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:345–51.
 45. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2550–7.
 46. Nossent J, Čikeš N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16:309–17.
 47. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus*. 2011;20:989–97.
 48. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, et al. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival. *Am J Epidemiol*. 2008;168:98–104.
 49. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14:670–9.
 50. Yazdany Y. Quality of Care - Redesigning Your Practice to Improve Quality. 7th EULAR Scientifically Endorsed Course on Systemic Lupus Erythematosus. Pisa, Italija: EULAR; 2015.
 51. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
 52. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj (disertacija). Osijek, Hrvatska: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet; 2011.
 53. Mayer M. Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapiranjem (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
 54. Anić F, Zuvić-Butorac M, Štimac D, Novak S. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J*. 2014;55:514–9.



www.reumatologija.org

NOVI KONCEPTI U PATOFIZIOLOGIJI I LIJEČENJU OSTEOARTRITISA

NEW CONCEPTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Nikola Ljuban¹, Porin Perić²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa autora za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Porin Perić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

e-mail: porin.peric@gmail.com

Primljeno/Received: 7. 11. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 6. 6. 2017.

SAŽETAK

Osteoartritis je kronična bolest obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti, što može uzrokovati bol i gubitak funkcije zglobova. Ponajprije zahvaća zglobnu hrskavicu, ali i sve druge zglobne strukture odgovorne za funkciju zglobova. Brojni su rizični čimbenici za razvoj osteoartritisa, a najvažniji su starija životna dob, pretilost i ozljede.

Osteoartritis se dugo smatrao degenerativnom bolešću zglobova koja progredira sa starenjem, no otkriveni su patofiziološki mehanizmi koji nemaju veze sa starenjem. Dolazi do neravnoteže između proupalnih i protuupalnih citokina te upale sinovijske ovojnice. Aktiviraju se različite proteaze kao što su matriksne metaloproteinaze i agrekanaze. Potiče se stvaranje dušikova oksida koji inhibira sintezu izvanstaničnog matriksa i stimulira apoptozu hondrocita. U krvi se mogu naći biomarkeri koji upućuju na promjene u metabolizmu hrskavice i kosti te na prisutnost upale: koštani sijaloprotein (engl. *bone sialoprotein* – BSP), hrskavični oligomerni matriksni protein (engl. *cartilage oligomeric matrix protein* – COMP) i C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein* – CRP). Odumrli hondrociti mogu na sebe vezati kalcij pa dolazi do taloženja kristala bazičnog kalcijeva fosfata (engl. *basic calcium phosphate* – BCP) i kristala kalcijeva pirofosfat dihidrata (engl. *calcium pyrophosphate dihydrate* – CPPD). Oni stimuliraju daljnje izlučivanje upalnih medijatora te nekoliko matriksnih metaloproteinaza. Važnu ulogu imaju adiponektin i leptin koji potiču proizvodnju proupalnih citokina i dušikova oksida (engl. *nitric oxide* – NO) te izlučivanje agrekanaza. Farmakološka terapija osteoartritisa jest simptomatska i uključuje primjenu paracetamola, nesteroidnih antireumatika (NSAR), opioidnih analgetika i intraartikularnih injekcija glukokortikoida. Neki od novih koncepata u liječenju bolesti jesu monoklonska protutijela koja inhibiraju vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), živčani čimbenik rasta (engl. *nerve growth factor* – NGF) i učinak proupalnih citokina. Istražuju se i učinci blokatora inducibilne sinteze dušikova oksida (engl. *inducible nitric oxide synthase* – iNOS) te intraartikularna primjena mezenhimnih matičnih stanica. Sve navedene terapijske modalitete potrebno je potanje istražiti.

KLJUČNE RIJEČI: Osteoartritis – metabolizam, patofiziologija, farmakoterapija; Zglobna hrskavica – metabolizam, patologija; Sinovitis – patofiziologija; Sinovijalna tekućina – citologija, metabolizam; Hondrociti – metabolizam, patologija; Apoptoza; Citokini – biosinteza, metabolizam; Endopeptidaze – metabolizam; Upalni medijatori – metabolizam; Matriks metaloproteinaze – metabolizam; Adiponektin – metabolizam; Vaskularni endotelni čimbenik rasta – metabolizam; Dušikov oksid – biosinteza; Analgetici, neopiodni – terapijska primjena; Nesteroidni protuupalni lijekovi – terapijska primjena; Glukokortikoidi – terapijska primjena

ABSTRACT

Osteoarthritis is a chronic disease characterized by the degeneration of joint cartilage and surrounding bone tissue, which can cause pain and loss of joint function. It primarily affects the joint cartilage, but also all other joint structures involved in joint function. There are numerous risk factors for developing osteoarthritis, foremost among them old age, obesity, and injury of the joint.

Osteoarthritis was considered an age-progressive degenerative disease of the joints, but new pathophysiological mechanisms have been discovered which are not age-related. Those mechanisms lead to an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and synovial inflammation. Different proteases, such as matrix metalloproteinases and aggrecanases, are activated. Production of nitric oxide inhibits the synthesis of extracellular matrix and stimulates chondrocyte apoptosis. Biomarkers which indicate the presence of inflammation and changes in the cartilage and bone metabolism can be found in the blood: bone sialoprotein (BSP), cartilage oligomeric matrix protein (COMP), and C-reactive protein (CRP). Apoptotic chondrocytes can bind calcium, which leads to basic calcium phosphate (BCP) and calcium pyrophosphate dehydrate (CPPD) crystal deposition. The crystals stimulate further inflammatory mediators and matrix metalloproteinase secretion. Adiponectin and leptin play an important role by stimulating the production of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide (NO), as well as aggrecanase secretion. Pharmacological therapy of osteoarthritis is symptomatic and includes the use of paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and opioid analgetics, as well as application of intraarticular corticosteroid injections. Some of the new treatment concepts are monoclonal antibodies which inhibit vascular endothelial growth factor (VEGF), nerve growth factor (NGF), and inflammatory cytokine effects. The effects of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitors and intraarticular application of mesenchymal stem cells are being investigated. All of these therapeutic modalities require further research.

KEYWORDS: Osteoarthritis – drug therapy, metabolism, physiopathology; Cartilage, articular – metabolism, pathology; Synovitis – physiopathology; Synovial fluid – cytology, metabolism; Chondrocytes – metabolism, pathology; Apoptosis; Cytokines – biosinteza, metabolism; Endopeptidases – metabolism; Inflammation mediators – metabolism; Matrix metalloproteinases – metabolism; Adiponectin – metabolism; Vascular endothelial growth factor a – metabolism; Analgesics, non-narcotic – therapeutic use; Nitric oxide – biosynthesis; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – therapeutic use; Glucocorticoids – therapeutic use

Uvod

Osteoarthritis je najčešća bolest zglobova. Poznata je još kao artroza, degenerativni artritis ili degenerativna bolest zglobova, no zbog prisutnosti upale u etiopatogenezi danas je prihvaćen naziv osteoarthritis. Redovito zahvaća starije od 45 godina, međutim, može se pojaviti i u mlađih osoba, primjerice, nakon prijeloma, zbog pretilosti ili pozitivne obiteljske anamneze. Osteoarthritis karakteriziraju uništavanje zglobne hrskavice i stvaranje koštanih izraslina, osteofita. Osim hrskavice i kosti, bolest zahvaća i druge dijelove lokomotornog sustava kao što su tetive, ligamenti, mišići i zglobna čahura. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju simptoma i kliničkih znakova, a potvrđuje se radiološkim pretragama. Nerijetko postoji slaba povezanost između promjena vidljivih na rendgenskoj snimci i simptoma osteoartritisa: minimalne promjene vidljive na snimci mogu uzrokovati jaku bol i ukočenost te obrnuto, znatne promjene u strukturi zgloba mogu biti prisutne bez ikakvih simptoma. Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology* – ACR) definira osteoarthritis kao heterogenu skupinu stanja koja dovode do zglobnih simptoma i znakova povezanih s poremećenim integritetom zglobne hrskavice uz prisutne koštane promjene na rubovima zahva-

ćenih zglobova (1). Na rendgenskim snimkama karakterističan su nalaz suženje zglobne pukotine, skleroza i cistične promjene suphondralne kosti te stvaranje osteofita na rubovima zglobnih površina. Produljenjem životnog vijeka raste i prevalencija osteoartritisa, posebice u starijoj populaciji pa bolest ne može biti zanearena ni s javnozdravstvenog aspekta.

Patofiziologija

U najranijoj fazi osteoartritisa dolazi do otpuštanja biomarkera koji upućuju na promjene u metabolizmu hrskavice i kosti te na prisutnost upale. BSP, COMP i CRP povišeni su u pojedinaca koji se žale na bol, ali nemaju radiološki vidljivih promjena u zglobovima (2). Rane promjene u osteoartritisu kod ljudi istražene su u samo nekoliko studija. Te promjene uključuju nakupljanje hondrocita u klastere, mitozu hondrocita, fibrilaciju hrskavice, apoptozu hondrocita i gubitak proteoglikana (3). Studije na životinjama puno su brojnije i bolji su izvor podataka o ranim promjenama u osteoartritisu. Hrskavica se sastoji pretežno od kolagenih vlakana tipa II, XI i IX, dok su tipovi III, VI, X, XII i XIV mnogo manje zastupljeni. Tomu u prilog govori činjenica da mutacije koje zahvaćaju gene za kolagen tipa II, XI i IX uzrokuju hondrodisplaziju i brži razvoj

osteoartritisa (4). Drugi važan sastojak hrskavice jesu proteoglikani, poglavito agrekani. Sastoje se od proteinske jezgre i polisaharidnih lanaca, hondroitin sulfata i keratan sulfata. Kolagena vlakna i proteoglikani zajedno čine izvanstanični matriks. U normalnim su uvjetima razgradnja i sinteza matriksa u ravnoteži pa ne dolazi do znatnije promjene u strukturi hrskavice. U osteoartritisu ta je ravnoteža narušena zbog aktivacije proteaza koje uzrokuju razgradnju kolagena i proteoglikana. Hondrociti pokušavaju nadoknaditi taj gubitak povećanom proizvodnjom komponenata izvanstaničnog matriksa pa u početku proizvodnja proteoglikana prati njihovu razgradnju, međutim, na kraju ipak dolazi do pada količine proteoglikana u hrskavici. Budući da su proteoglikani hidrofilne molekule, smanjenje njihova udjela u izvanstaničnom matriksu dovodi do povećanja udjela vode i edema u hrskavici te povišenja tlaka. Povišeni tlak u hrskavici uzrokuje kidanje veza između kolagenih vlakana pa hrskavica postaje osjetljiva na mehanička opterećenja. Kako bolest napreduje, degenerativni procesi nadmašuju proliferaciju hondrocita i njihovu sposobnost pojačane sinteze matriksa. Površina hrskavice postaje gruba i neravna, nastaju fokalne erozije, dolazi do apoptoze hondrocita i stanjenja hrskavice.

Razlike između hrskavice u starenju i hrskavice u osteoartritisu

Starenje je jedan od najvećih čimbenika rizika za razvoj osteoartritisa, međutim, promjene u hrskavici pri starenju i promjene u osteoartritisu razlikuju se. U osteoartritisu nalazimo veći udio vode u matriksu, proliferaciju hondrocita i povećani metabolizam hrskavice. Nasuprot tomu, u normalnom starenju broj hondrocita ostaje jednak ili se smanjuje, njihov odgovor na čimbenike rasta kao što su trombocitni čimbenik rasta (engl. *platelet-derived growth factor* – PDGF), čimbenik rasta 1 sličan inzulinu (engl. *insulin-like growth factor 1* – IGF-1) i transformirajući čimbenik rasta- β (engl. *transforming growth factor- β* – TGF- β) smanjuje se. Starenjem dolazi do smanjenja zaštitnog učinka TGF- β na hrskavicu i do promjene signalnog puta Smad 2/3 (engl. *SMA mothers against decapentaplegic 2/3*) kojim TGF- β utječe na hondrocite čime se može objasniti veza između starenja i osteoartritisa (5). Duljina telomera i sposobnost sinteze matriksa u hondrocita također je smanjena, što je potvrđeno u studijama koje su obuhvatile ispitanike starije dobi koji ne boluju od osteoartritisa (6, 7). Aurich i suradnici proveli su istraživanje u kojem su uspoređivali sastav izvanstaničnog matriksa u mladih i starih ispitanika. Nije nađena znatna razlika u udjelu kolagena tipa II i proteoglikana između hrskavice mladih i starih ispitanika, što upućuje na činjenicu da su starenje i osteoartritis dva različita entiteta (8).

Citokini i upala

Upala je glavni faktor povezan s progresijom gubitka hrskavice u osteoartritisu te pojavom simptoma bolesti kao što su bol, oteklina i ukočenost zgloba (9, 10). Sinovitis uz mononuklearnu infiltraciju sinovijske membrane (makrofagi, T-limfociti) i produkciju proupalnih citokina od sinoviocita kao što su IL-1 β , čimbenik nekroze tumora- α (engl. *tumor necrosis factor- α* – TNF- α), IL-6 i kemokina (IL-8) uobičajen je u ranoj i kasnoj fazi bolesti uz, u određenoj mjeri, prisutnu angiogenezu i zadebljanje sinovije. Zašto dolazi do razvoja sinovitisa u osteoartritisu tema je oko koje nema konsenzusa. Najčešće je prihvaćena pretpostavka da fragmenti degenerativno promijenjene hrskavice dospijevaju u sinovijsku tekućinu i dolaze u kontakt sa sinoviocitima koji onda reagiraju na njih kao na strano tijelo te produciraju proupalne citokine. Ti medijatori upale potiču sinovijsku angiogenezu preko VEGF-a, daljnju produkciju proupalnih citokina i degradacijskih enzima (matriksna metaloproteinaza (engl. *matrix metalloproteinase* – MMP)) od sinoviocita te aktiviraju hondrocite u površinskom sloju hrskavice na produkciju degradacijskih enzima, ali i proupalnih citokina te faktora angiogeneze (VEGF-a) čime se zatvara začarani krug upale i degradacije hrskavice (9, 11). Utvrđena je i direktna povezanost između mehaničkog opterećenja i upale. Bilo koji abnormalni mehanički stres na zglob (rastezanje, kompresija, smik, hidrostatski tlak) može dovesti do aktivacije signalizacije u stanicama zgloba, u prvom redu u hondrocitima i koštanim stanicama u suphondralnoj kosti, koje funkcioniraju kao mehanoreceptori (promjenom u aktivnosti ionskih kanala, preko integrina). Ti signali mogu, u konačnici, dovesti do pretjerane ekspresije solubilnih medijatora upale (prostaglandina, kemokina, citokina) (9, 12).

Histološki pokazatelji upale sinovijske ovojnice nađeni su artroskopski u 55% bolesnika s osteoartritisom koljena koji su imali uredne radiološke nalaze (13). U oboljelih je uočeno povišenje CRP-a u serumu i sinovijskoj tekućini, što se povezuje s brзом progresijom bolesti (14). COMP izlučuju hondrociti i sinovijski fibroblasti. Uočene su povišene razine COMP-a u plazmi oboljelih pa se smatra da su uzrok tomu upala sinovijske ovojnice i erozija hrskavice (15). Prema Atturu i suradnicima, hondrociti u osteoartritisu ponašaju se slično kao aktivirani makrofagi, samo što su nekoliko puta veći od njih. Laboratorijske analize ljudske hrskavice zahvaćene osteoartritisom pokazale su da hondrociti izlučuju brojne proupalne citokine, proteaze i druge molekule (16). Najvažniji proupalni citokini jesu IL-1 β i TNF- α koji potiču proizvodnju drugih citokina kao što su IL-6, IL-8 te vlastitu proizvodnju. Drugi proupalni citokini poput IL-15, IL-17, IL-18, LIF (engl. *leukemia inhibitory factor*) i kemokini kao CCL5 (engl.

CC chemokine ligand) također su povišeni u osteoartritisu i dovode se u vezu s povećanom sintezom i otpuštanjem MMP-a te smanjenjem sinteze proteoglikana (17). Kliničke i epidemiološke studije potvrdile su ulogu citokina u osteoartritisu. Stannus i suradnici u prospektivnoj su kohortnoj petogodišnjoj studiji dokazali da su više serumske razine IL-6 i TNF- α povezane s lošijim radiološkim nalazima i većim gubitkom hrskavice u sljedeće 3 godine (18) te s pogoršanjem boli u osteoartritisu koljena (19). Koncentracije IL-17 u sinovijskoj tekućini i serumu mogle bi biti dobar pokazatelj ozbiljnosti i progresije osteoartritisa koljena (20). IL-17 izlučuju pomoćnički limfociti Th17, a on potiče infiltraciju hrskavice neutrofilima, stimulira enzime iNOS-a i kolagenazu te otpuštanje IL-1, TNF- α i IL-6 iz upalnih, vezivnih i epitelnih stanica. Novije studije upućuju na to da viša razina citokina i kemokina u sinovijskoj tekućini korelira s pogoršanjem boli. Vjeruje se da važnu ulogu imaju TNF- α i IL-1 koji podražuju senzorna A δ i C-vlakna u zglobnoj čahuri, masnom tkivu, ligamentima, meniscima i priležećem periostu. Nasuprot tomu, dvostruko slijepa, randomizirana studija u kojoj su pacijentima s osteoartritisom koljena intraartikularno injicirali antagonist IL-1, anakinru, nije pokazala znatno poboljšanje tijekom idućih 12 tjedana (21). U osteoartritičnoj hrskavici, osim citokina, prisutan je i VEGF u većoj mjeri nego u zdravoj hrskavici. VEGF stimulira angiogenezu, ali može i izravno utjecati na hrskavicu i hondrocyte. Njegova uloga u patogenezi osteoartritisa dokazana je na nekoliko životinjskih modela, a nedavno je dokazana njegova prisutnost i u ranom stadiju osteoartritisa. VEGF ima važnu ulogu u patogenezi osteoartritisa sprječavajući regeneraciju hrskavice, odnosno sprječavajući sintezu agrekana i kolagena tipa II. Pokazalo se da inhibicija VEGF-a monoklonskim protutijelima poboljšava regeneraciju hrskavice (22). U osteoartritisu, osim proupalnih, luče se i protuupalni citokini kao što su IL-4, IL-10 i IL-13 koji antagoniziraju učinke IL-1 β , TNF- α i proteaza. Rezultati studija pokazuju da IL-4 inhibira razgradnju proteoglikana smanjenjem izlučivanja matriksnih metaloproteinaza. Hondrocyti iz osteoartritične hrskavice imaju smanjenu osjetljivost na učinke IL-4, što se dovodi u vezu s bržom razgradnjom hrskavice. IL-4 samostalno ili u kombinaciji s IL-10 smanjuje apoptozu hondrocyta te sintezu IL-1 β , TNF- α i IL-6. Protuupalni učinak IL-13 najviše se ostvaruje preko sinovijskih fibroblasta, no on djeluje i na makrofage, limfocite B, NK-stanice i endotelne stanice. Inhibira sintezu IL-1 β , TNF- α i MMP-3 te povećava sintezu IL-1Ra (engl. *interleukin-1 receptor antagonist*). U istraživanjima na sinovijskim fibroblastima nađena je niža razina mRNK za IL-1 β , a povišena razina mRNK za IL-1Ra. Također, dokazano je da IL-13 smanjuje utjecaj TNF- α na fibroblaste te smanjuje sintezu COX-2

(engl. *cyclooxygenase-2*) i na taj način uzrokuje pad sinteze PGE2 (prostaglandin E2). Opaženi učinci IL-13 mogli bi se iskoristiti za razvoj lijekova koji bi usporili ili zaustavili progresiju osteoartritisa (23).

Proteaze

Mehanizam proteolize glavnih sastojaka izvanstaničnog matriksa, agrekana i kolagena, velikim je dijelom nepoznat pa je zbog toga predmet brojnih istraživanja. Potpuna pregradnja i izmjena agrekana traje nekoliko godina, dok kod kolagena tipa II traje nekoliko desetljeća. Razgradnja agrekana događa se rano u osteoartritisu. Različite proteaze razgrađuju agrekane na različitim mjestima u lancu. Tako su otkrivene agrekanaze koje pripadaju porodici ADAMTS (engl. *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs*) (24). U istraživanjima *in vitro* agrekanaza-1 i agrekanaza-2 (ADAMTS-4 i ADAMTS-5) pod utjecajem IL-1 razgrađuju izvanstanični matriks, no njihova uloga u normalnom remodeliranju hrskavice i osteoartritisu još nije posve jasna (25). Trenutačno je poznato više od 25 matriksnih metaloproteinaza, npr., kolagenaze (MMP-1, -8, -13), gelatinaze (MMP-2 i -9), stromelizinske proteaze (MMP-3, -10 i -11) i membranski tipovi matriksnih metaloproteinaza. Izlučuju se u neaktivnom obliku, kao proenzimi. U osteoartritisu razaranje hrskavice uzrokuju MMP-1, -3, -8, -9 i -13 (26). Različite matriksne metaloproteinaze mogu se naći u raznim dijelovima hrskavice, što upućuje na to da svaka ima drukčiju ulogu u metabolizmu. Stanice koje proizvode MMP također proizvode njihove inhibitore kao što su tkivni inhibitori metaloproteinaza (engl. *tissue inhibitors of metalloproteinases* – TIMP). U osteoartritisu dolazi do neravnoteže između MMP-a i TIMP-a, što rezultira ubrzanom razgradnjom hrskavice. *In vitro* studije na ljudskoj hrskavici pokazale su da propadanje kolagena tipa II nastupa nakon gubitka agrekana iz matriksa, odnosno da agrekani štite kolagena vlakna od razaranja. Nadalje, gubitak agrekana je reverzibilan, dok je gubitak kolagenih vlakana ireverzibilan i hrskavica se više ne može regenerirati (27). U jednoj novijoj studiji istraživana je povezanost između serumskih razina ADAMTS-4, ADAMTS-5, MMP-1, MMP-3 i stadija osteoartritisa. Nađeno je da je razina ADAMTS-4 znatno viša u pacijenata u ranijem stadiju bolesti, dok je razina ADAMTS-5, MMP-1, MMP-3 znatno viša u intermedijarnom i uznapredovalom stadiju bolesti nego u bolesnika u ranijem stadiju i zdrave kontrolne skupine (28). Još jedna novija studija istraživala je povezanost između ADAMTS-4 i osteoartritisa. Mjerene su razine ADAMTS-4 u sinovijskoj tekućini 170 ortopedskih pacijenata s osteoartritisom koljena te je nađena snažna veza između ADAMTS-4 i zglobnog izljeva te sinovitisa. To se objašnjava činjenicom da mehaničko opterećenje (otek-

nuće i porast tlaka u zglobu) potiče proizvodnju matriksnih metaloproteinaza i agrekanaza. Vjeruje se da bi ADAMTS-4 bio koristan biomarker osteoartritisa, ali potrebna su daljnja istraživanja (29). U ljudi postoje 4 tipa TIMP-a i sva 4 inhibiraju MMP, međutim, razlikuju se u afinitetu za različite proteaze. TIMP-3 ima najširi spektar jer inhibira MMP i ADAMTS, a od ostalih se razlikuje i po tome što se veže za izvanstanični matriks. Nedavno je istraživanje pokazalo da je TIMP-3 važan regulator pregradnje izvanstaničnog matriksa. U tkivu hrskavice TIMP-3 se veže za glikozaminoglikane izvanstaničnog matriksa ili podliježe endocitozi preko LRP-1 (engl. *low-density lipoprotein receptor-related protein 1*) i posljedičnoj razgradnji. Studija pokazuje da heparan sulfat i hondroitin sulfat E povišavaju razinu TIMP-3 i povećavaju njegovu inhibitornu aktivnost u hrskavici tako što inhibiraju njegovo vezanje s LRP-1. Također povećavaju afinitet TIMP-3 za ADAMTS-5 te sveukupno smanjuju katabolizam izvanstaničnog matriksa. Razvitak sintetskih spojeva koji ovako djeluju na TIMP-3 i štite tkivo od razgradnje mogao bi se iskoristiti za liječenje prije svega osteoartritisa, a možda i raka te ateroskleroze (30).

Koštani morfogenetski protein

Svi tipovi koštanih morfogenetskih proteina (engl. *bone morphogenetic protein* – BMP) pripadaju TGF- β superporodici i važni su čimbenici u embrionalnom razvoju srca, središnjega živčanog sustava, hrskavice i kostiju. Jedino BMP-1 spada u metaloproteaze i djeluje na prokolagene tipa I, II i III koji su bitni za razvoj hrskavice. Poznato je 30-ak BMP-a koji sudjeluju u regulaciji stanične proliferacije, diferencijacije, migracije i apoptoze, u embrionalnom razvoju i održavanju tkivne homeostaze. Za patofiziologiju osteoartritisa bitni su BMP-2 i BMP-7. BMP-2 potiče sintezu proteoglikana i enhondralnu osifikaciju, a ima i anabolički učinak na metabolizam hondrocita. BMP-7 pojačava sintezu kolagena tipa II, agrekana i hijaluronske kiseline koji su glavne komponente izvanstaničnog matriksa, smanjuje učinak IL-1 na hondrocite i pomaže održati homeostazu u tkivu hrskavice. Jedna novija studija ispitala je učinak BMP-7 na kulture osteoartritičnih hondrocita dobivenih iz kondila femura. Čimbenik rasta davan je na tri načina: u jednoj dozi od 50 ng/ml, u ponavljanim dozama ili kontinuiranom infuzijom. Zabilježena je povećana proizvodnja kolagena tipa II i agrekana u skupini hondrocita koji su dobili samo jednu dozu, ali učinak je mnogo veći u skupinama koje su dobivale ponavljane doze ili kontinuiranu infuziju. Zaključeno je da BMP-7 uzrokuje povećanu proizvodnju izvanstaničnog matriksa koja je najviše izražena kada se daje u kontinuiranoj infuziji (31). Istraživanje o utjecaju BMP-2 i BMP-7 na diferencijaciju progenitorskih stanica pokazalo je da imaju suprotan učinak. BMP-2

inducira hipertrofiju hondrocita, a BMP-7 sprječava hondrocitnu hipertrofiju, dok oba povećavaju sintezu glikozaminoglikana (32). Nedavna studija ispitala je povezanost između razina BMP-2 u serumu i sinovij-skoj tekućini te radiološkog nalaza i simptoma bolesti. Rezultati su pokazali da postoji jaka veza između razina BMP-2 u serumu i sinovij-skoj tekućini te stupnjeva na Kellgren-Lawrenceovoj skali i bodova WOMAC (engl. *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*) (33).

Hrskavični oligomerni matriksni protein

Hrskavični oligomerni matriksni protein (engl. *cartilage oligomeric matrix protein* – COMP) esencijalni je strukturni i funkcionalni dio hrskavičnog izvanstaničnog matriksa. Ima veliku ulogu u staničnoj proliferaciji i apoptozi te regulira kretanje i vezanje stanica u hrskavičnom tkivu. Serumske razine COMP-a koristan su biomarker za procjenu degenerativnih i upalnih promjena u zglobu jer upućuju na remodelaciju hrskavice i gubitak izvanstaničnog matriksa. S početkom razaranja hrskavice raste razina COMP-a, prvo u sinovij-skoj tekućini pa u serumu. Taj je porast vidljiv puno prije radioloških znakova osteoartritisa tako da liječenje može započeti u ranijem stadiju, što može zaustaviti napredak bolesti i poboljšati krajnji ishod. Više je studija pokazalo da COMP kao biomarker snažno korelira s radiološkim znakovima osteoartritisa, odnosno sa stupnjevima progresije bolesti prema Kellgren-Lawrenceovoj skali. Studije o povezanosti razine COMP-a u serumu i skale WOMAC daju oprečne rezultate pa je to područje potrebno nadalje istražiti (34). Još nekoliko studija dokazalo je korisnost COMP-a kao biomarkera u osteoartritisu i njegovu povezanost sa strukturnim i radiološkim promjenama, no u velikoj metaanalizi pokazalo se da urinarni C-terminalni telopeptid II (engl. *urinary C-terminal telopeptide II* – uCTX-II) kao biomarker daje više informacija o stanju hrskavice i pouzdaniji je za prognozu bolesti (35 – 37).

Dušikov oksid

Dušikov oksid u ljudskom tijelu proizvode tri NO sintaze (NOS). Dvije sintaze ovisne o kalciju, endotelna (eNOS) i neuronalna (nNOS) sintetiziraju NO u pikomolarnim i nanomolarnim koncentracijama koje su važne za normalnu cirkulaciju. Inducibilna NO sintaza (iNOS) proizvodi mikromolarne koncentracije NO. Osteoartritični hondrociti iz ljudske hrskavice izražavaju iNOS i proizvode NO 5 – 7 dana u uvjetima *in vitro* (38). Normalni hondrociti u uvjetima *in vitro* trebaju stimulaciju da bi izražavali iNOS. Mehanizmi kojima NO sudjeluje u patogenezi osteoartritisa nisu posve jasni. Smatra se da NO inhibira polimerizaciju aktina i time utječe na adheziju stanica, signaliziranje izvanstaničnog matriksa i fagocitozu. Nadalje, NO

smanjuje sintezu izvanstaničnog matriksa i potiče apoptozu hondrocita (39). Znanstvenici smatraju da osteoartritični hondrociti izloženi NO izražavaju COX-2 i proizvode PGE2 koji pojačava upalnu reakciju. Moguće je, ali nije dokazano, da taj proces uzrokuje iNOS. Studija na psima pokazala je da inhibicija iNOS-a smanjuje razaranje hrskavice pa su naponi usmjereni prema razvoju selektivnih iNOS-inhibitora koji bi se iskoristili u liječenju humanog osteoartritisa (40). U posljednje vrijeme studije pokazuju da postoji više spojeva koji uzrokuju inhibiciju iNOS-a. Tako je u jednoj studiji istraživani učinak pirololkinolin kinona na degeneraciju hrskavice. Pokazalo se da smanjuje sintezu MMP-1 i MMP-13 te da smanjuje izražavanje iNOS-a i snižava koncentraciju NO, što dovodi do smanjene razgradnje izvanstaničnog matriksa (41). Istraženo je u uvjetima *in vitro* i djelovanje SMT-a (engl. *S-methylisothiourea*) koji inhibira iNOS. Nađeno je da SMT smanjuje izlučivanje MMP-13, TNF- α , PGE2, IL-1 β i NO. U kulturama su mjerene i razine sulfatiranih glikozaminoglikana i hidroksiprolina koji su služili kao indikator razgradnje izvanstaničnog matriksa. Razine sulfatiranih glikozaminoglikana i hidroksiprolina također su bile snižene, što pokazuje da SMT ima protuupalno i hondroprotektivno djelovanje (42).

Apoptoza hondrocita

Smanjena celularnost i nemogućnost zacjeljivanja hrskavičnih ozljeda pobuđuju sumnju da stanična smrt ima važnu ulogu u patogenezi osteoartritisa. Poznato je da NO u mikromolarnim koncentracijama potiče apoptozu hondrocita, no potrebna je i izloženost slobodnim radikalima kisika. Budući da je hrskavica avaskularno tkivo, u nju ne mogu dostizati mezenhimne matične stanice pa hondrociti u zdravoj hrskavici moraju biti otporni na apoptozu. U drugim tkivima signalizacija između susjednih stanica štiti od apoptoze, no u hrskavici su stanice u dodiru s izvanstaničnim matriksom. Nedostatak ili razgradnja izvanstaničnog matriksa mogu uzrokovati veću sklonost hondrocita prema apoptozi. Budući da u hrskavici nema fagocita, ostaci hondrocita ostaju u tkivu i mogu na sebe vezati kalcij ili uzrokovati upalu (43). Hondroptoza je poseban oblik stanične smrti prisutan u zglobnoj hrskavici u kojem nalazimo elemente i apoptoze i autofagije. U osteoartritisu hondrociti iskorištavaju različite mehanizme stanične smrti ovisno u kojem sloju hrskavice se nalaze. Hondrociti u površinskom i srednjem sloju u ranom stadiju bolesti odumiru apoptozom; progresijom bolesti u tim istim slojevima stanice odumiru i apoptozom i autofagijom, dok u dubokom sloju hondrociti odumiru jedino apoptotskim mehanizmom (44). Nepobitna je činjenica da u osteoartritisu dolazi do odumiranja hondrocita, ali pitanje je koliko je zna-

čenje odumiranja hondrocita u patogenezi osteoartritisa. Neke studije ističu povezanost apoptoze hondrocita s težinom bolesti, dok druge to demantiraju. Još nije jasno uzrokuje li apoptoza hondrocita razgradnju hrskavice ili je odumiranje hondrocita posljedica razgradnje. Čini se da gubitak izvanstaničnog matriksa i smrt hondrocita čine začarani krug (45). Puno je toga i dalje nepoznato o apoptozi hondrocita i signalnim putevima kojima se to odvija te su potrebna daljnja istraživanja na tom polju.

Taloženje kristala

Taloženje kristala u hrskavici uobičajen je nalaz u osteoartritisu, ali ne zna se je li to posljedica ili uzrok bolesti. BCP i CPPD često se pojavljuju u uznapredovalom osteoartritisu. Poznato je da taloženje CPPD-a uzrokuje hondrokalcinoza koja povisuje rizik od razvoja osteoartritisa koljena ili šake (46). Druge su studije također potvrdile da je CPPD prisutan u zglobovima starijih i da povisuje rizik od razvoja osteoartritisa. Nije nađena poveznica između taloženja kristala i upale sinovijske ovojnice. Primijećeno je da se kristali talože u zglobovima koje osteoartritis rijetko zahvaća poput ramena, zapešća i lakta. Postoji više teorija o učinku kristala na hrskavicu; jedna je da mehanički oštećuju hrskavicu, no druga, vjerojatnija, jest da utječu na stanično signaliziranje i metabolizam. Dokazano je da kristali BCP-a *in vitro* djeluju kao čimbenici rasta na fibroblaste, sinovijske stanice i hondrocite. Potiču sintezu i izlučivanje prostaglandina, protoonkogena c-fos i c-myc, MMP-1, -3, -8 i -13 (47). Nedavno je istraživanje pokazalo da BCP i IL-6 međusobno djeluju tako da jedan povećava izlučivanje i učinke onoga drugog, tvoreći tako začarani krug pozitivne povratne sprege. Rezultati pokazuju da BCP u hondrocitima povećava izlučivanje IL-6, a egzogeni IL-6 pojačava formiranje kristala BCP-a. Primjenom inhibitora IL-6 smanjili su se formiranje kristala BCP-a i gubitak proteoglikana (48, 49). Jedna je novija studija ispitala moguće djelovanje GRP-a (engl. *gla-rich protein*) kao inhibitora mineralizacije i taloženja kristala BCP-a. Dokazi govore da GRP inhibira kalcifikaciju izvanstaničnog matriksa te da djeluje i protuupalno, a to bi se moglo iskoristiti u budućem razvoju terapije za liječenje osteoartritisa (50).

Adipokini

Postoje dvije teorije koje objašnjavaju utjecaj debljine na pojavu osteoartritisa, biomehanička i metabolička. Prema biomehaničkoj teoriji, povećano opterećenje zglobova uzrokuje osteoartritis te su studije pokazale da postoji poveznica između pretilosti i osteoartritisa koljena, međutim, nije nađena veza između pretilosti i osteoartritisa kuka. S druge strane, dokazana je povezanost između pretilosti i osteoartritisa šake, što govori

u prilog tomu da postoji i metabolički utjecaj debljine na pojavu bolesti. Pretilost je povezana s inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 2 i kardiovaskularnim bolestima, a sva ta stanja uzrokuju kronični upalni odgovor u kojem dolazi do abnormalne proizvodnje citokina, povećanja proteina akutne faze i aktivacije upalnih signalnih putova. Poznato je da je kronična sistem-ska upala povezana s razvojem osteoartritisa. Postoji teorija da i inzulinska rezistencija utječe na metabolizam hondrocita koji su inače osjetljivi na inzulin i IGF. Pretpostavlja se da leptin koji proizvode visceralni adipociti također utječe na metabolizam hondrocita preko leptinskih receptora i putova JAK/STAT (engl. *Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*). Smanjenje tjelesne težine smanjuje biomehanički i metabolički utjecaj debljine na osteoartritis. Jedna je studija pokazala da smanjenje tjelesne težine znatno smanjuje simptome bolesti i biomarkere sistemske kronične upale kao što su CRP, IL-6 i TNF- α (51). Nedavne studije pokazuju da leptin potiče sintezu ADAMTS-4, ADAMTS-5 i ADAMTS-9 preko signalnih putova MAPK (engl. *mitogen-activated protein kinase*) u hondrocitima i tako pojačava upalni proces. Također je uočeno da pojačava sintezu i izlučivanje NO, PGE2, IL-6 i IL-8 te smanjuje sintezu izvanstaničnog matriksa (52). U novijoj metaanalizi zaključeno je da su povišene razine leptina povezane sa stupnjem uznapredovalosti bolesti, posebice u žena. Prema tomu, zaključeno je da bi leptin mogao biti koristan biomarker za procjenu kliničkog statusa oboljelih (53). Nedavno istraživanje pokazalo je da plazmatske razine adiponektina pozitivno koreliraju s kliničkim i radiološkim stadijem u oboljelih od osteoartritisa koljena te da bi i on mogao biti koristan biomarker (54). Studija o povezanosti koncentracija IL-6, leptina, adiponektina, resistina i visfatina u serumu i sinovijalnoj tekućini s boli u koljenu i kuku dokazala je da u različitim zglobovima dominiraju različiti adipokini. Tako je bol u kuku povezana s višim koncentracijama IL-6 i visfatina, a bol u koljenu s višom koncentracijom adiponektina, dok je leptin prisutan i u kuku i u koljenu (55). Još je jedno kliničko istraživanje pokazalo da su više serumске koncentracije adipsina i leptina povezane s većom razgradnjom i gubitkom hrskavice u koljenu te da su više koncentracije adipsina ili leptina odgovorne za povećanu potrebu ugradnje totalnih endoproteza koljena (56).

Liječenje

Prva linija simptomatske terapije u osteoartritisu jest paracetamol ili acetaminofen. Paracetamol ublažava blagu i umjerenu bol bez prisutnosti upale, no ako ne pokaže uspješno djelovanje ili su prisutni znakovi upale, preporučuje se upotreba NSAR. Preispitana je i sigurnost paracetamola, pogotovo u dozi od 4 g na dan.

Rezultati epidemiološke studije pokazali su da visoke doze paracetamola imaju jednak rizik od gastrointestinalnih nuspojava kao i NSAR. To se pripisuje djelovanju paracetamola kao slabog inhibitora COX-1 (57). NSAR se široko upotrebljavaju u liječenju osteoartritisa. Zbog gastrointestinalnih nuspojava mogu se uzimati zajedno s inhibitorom protonske pumpe ili se mogu upotrebljavati selektivni COX-2 inhibitori. Studije su pokazale da su NSAR djelotvorniji od paracetamola, no budući da imaju viši rizik od nastanka nuspojava, paracetamol se preporučuje kao prva linija terapije (58). Selektivni COX-2 inhibitori jednako su djelotvorni kao neselektivni NSAR te postoji niži rizik od gastrointestinalnog krvarenja, no povišen je rizik od kardiovaskularnih bolesti kao što je infarkt miokarda. Kada postoje ozbiljni rizici od nastanka probavnih i kardiovaskularnih nuspojava, preporučuje se izbjegavanje upotrebe svih NSAR ako je moguće (59). Postoji nekoliko NSAR za topičku upotrebu. Nedavna je studija pokazala kako postoje pouzdani dokazi da topička primjena diklofenaka i ketoprofena smanjuje bol u osoba s osteoartritisom koljena (60). Diacerein je u mnogim zemljama registriran kao simptomatska terapija za osteoartritis. Mehanizam djelovanja još nije potpuno jasan, no nekoliko životinjskih i *in vitro* studija pokazalo je da diacerein inhibira stvaranje IL-1, smanjuje razgradnju hrskavice i sprječava stvaranje hrskavičnih lezija (61, 62). Iako studije pokazuju poboljšanje stanja u grupama koje primaju diacerein nasuprot onima koje primaju placebo, to je poboljšanje u najboljem slučaju umjereno. Jedno kliničko istraživanje na temelju je različitih analiza pokazalo da je optimalna doza diacereina 90,1 mg/dan (63). Na temelju kliničkih istraživanja i metaanaliza ESCEO (engl. *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*) je potvrdio da je učinkovitost diacereina slična učinkovitosti NSAR nakon prvog mjeseca terapije te veća od učinkovitosti paracetamola. Pokazalo se da učinak diacereina na simptome osteoartritisa traje i nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (64). Risedronat je bisfosfonat koji se rabi u liječenju osteoporoze, no u istraživanjima na životinjama pokazao je korisne učinke na suphondralnu kost te je postojala mogućnost da se iskoristi kao terapija u osteoartritisu. Međutim, velika dvogodišnja multinacionalna studija provedena na oboljelima od osteoartritisa koljena, pokazala je da nema znatnog poboljšanja strukturnih promjena na radiološkim snimkama niti poboljšanja simptoma bolesti u usporedbi s placebom. Jedinu znatnu učinak risedronata jest niža razina biomarkera u krvi koji upućuju na razgradnju hrskavice (65). Novija studija, također provedena na oboljelima od osteoartritisa koljena, pokazala je da intravenska primjena neridronata, podijeljena u 4 infuzije tijekom 10 dana, znatno smanjuje bol u takvih pa-

cijenata (66). U istraživanjima *in vitro* uočeno je da doksiciklin inhibira razgradnju kolagena tipa XI i smanjuje sintezu iNOS-a te time smanjuje izlučivanje matriksnih metaloproteinaza iz hondrocita (67). Unatoč obećavajućim rezultatima dokazanim u istraživanjima na životinjama i kliničkim istraživanjima, nedavna je studija pokazala da je učinak doksiciklina na poboljšanje simptoma minimalan te da postoji slabo poboljšanje radioloških nalaza, ali je prijemne kliničke važnosti zbog rizika od nastanka nuspojava (68). Intraartikularna primjena glukokortikoida preporučena je u nekoliko smjernica kod pacijenata s osteoartritisom. Više kliničkih studija i metaanaliza dokazalo je efikasnost intraartikularne primjene glukokortikoida u osteoartritisu koljena. Djelovanje nastupa vrlo brzo, maksimalan učinak dostiže se u jednom tjednu i traje do 4 tjedna (69). Obično se primjenjuju u bolesnika s umjerenom do jakom boli, koji imaju zglobni izljev i druge znakove izražene lokalne upale. Iako nema općeprihvaćenog stajališta, većina stručnjaka preporučuje oprez od prečeste intraartikularne primjene glukokortikoida zbog nepovoljnog učinka na hrskavicu i vezivno tkivo zgloba (kasnija nestabilnost zgloba) te opasnosti od infekcije pa se sugerira da ih se ne primjenjuje više od tri puta na godinu. U jednoj studiji ispitivana je učestalost lokalnih i sistemskih nuspojava ponavljane primjene intraartikularnih glukokortikoida. Nađeno je da ponavljane injekcije glukokortikoida svaka 3 mjeseca tijekom dvije godine nisu uzrokovale znatne nuspojave u usporedbi s grupom koja je primala placebo (70). Metotreksat se često rabi za liječenje reumatoidnog artritisa, no provode se i studije o njegovoj učinkovitosti u liječenju osteoartritisa. Dva su istraživanja pokazala da primjena metotreksata smanjuje bol i poboljšava funkciju u bolesnika s osteoartritisom koljena, ali zbog malog broja sudionika i kratkog trajanja potrebna su daljnja ispitivanja (71, 72). Osim sintetske temeljne terapije, pokušava se primijeniti i biološka temeljna terapija koja inače pomaže u liječenju reumatoidnog artritisa. U jednoj studiji oboljeli od osteoartritisa šake supkutano su dobivali protutijelo anti-TNF- α , adalimumab, što je smanjilo razaranje hrskavice u odnosu prema skupini koja je primala placebo (73). U drugom istraživanju oboljeli od osteoartritisa koljena dobivali su intraartikularne injekcije etanercepta, što je rezultiralo smanjenjem boli (74). Nasuprot tomu, postoje studije koje negiraju dobrobiti biološke terapije u bolesnika s osteoartritisom jer se nije pokazala korisnom u odnosu prema placebo (75, 76). Kao novi potencijalni lijek istraživana je zolendronska kiselina koja je u studijama na životinjama pokazala svoj hondroprotektivni učinak. Životinje koje su primale zolendronsku kiselinu imale su manja oštećenja hrskavice i slabiju upalu nego kontrolna skupina (77, 78). U posljednje vrijeme ispitivane su dobrobiti kalcitonina u liječenju osteoartritisa, no studije daju

oprečne rezultate. Neke sugeriraju da kalcitonin smanjuje bol i poboljšava kvalitetu života u bolesnika, dok druge ne nalaze nikakve koristi u usporedbi s placebo (79, 80). Duloksetin sprječava ponovno pohranjivanje serotonina i noradrenalina u središnjem živčanom sustavu te djeluje centralno analgetički. Studije pokazuju da duloksetin smanjuje bol i posljedično poboljšava funkciju zglobova u oboljelih od osteoartritisa (81, 82). Tapentadol je još jedan analgetik koji se može rabiti u liječenju boli povezane s osteoartritisom. Pokazuje bolji analgetski učinak nego drugi opioidni analgetici, a ima i manje gastrointestinalnih nuspojava (83). Icatibant je antagonist bradikininjskih B2-receptora. Smatra se da bi blokada B2-receptora mogla smanjiti upalne učinke bradikinina u osteoartritisu, no potrebna su daljnja *in vitro*, životinjska i klinička istraživanja (84). Hijaluronska je kiselina polisaharid koji se normalno nalazi u tkivu hrskavice. Vjeruje se da intraartikularna primjena hijaluronske kiseline u oboljelih od osteoartritisa smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba. Više je studija uspoređivalo učinak hijaluronske kiseline s placebo, uglavnom u bolesnika s osteoartritisom koljena. Glavni je zaključak da hijaluronska kiselina slabo, ali statistički značajno ublažava simptome bolesti te da djelovanje nastupa nakon 2 – 5 tjedana, maksimalan učinak postiže se za 3 – 4 mjeseca i traje 6 – 12 mjeseci (85). Neki radovi ne upućuju na znatnu dobrobit primjene preparata hijaluronske kiseline u odnosu prema placebo (86–88). Stoga mjesto ovih lijekova u liječenju osteoartritisa kuka i koljena nije do kraja utvrđeno ni općeprihvaćeno. Neke od važnijih recentnih smjernica ne preporučuju primjenu hijaluronske kiseline i njezinih derivata u bolesnika s osteoartritisom (89, 90). Tanezumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na NGF. Provedena je studija na 621 bolesniku s osteoartritisom kuka koja je dokazala da tanezumab znatno smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba bez bitnih nuspojava nasuprot placebo (91). Još dvije studije procjenjivale su učinkovitost intravenski primijenjenog tanezumaba nasuprot naproksenu u pacijenata s osteoartritisom kuka i koljena. Zaključeno je da tanezumab učinkovito ublažava bol u pacijenata kojima naproksen ne pruža adekvatnu analgeziju (92). Novija istraživanja upućuju na važnu ulogu VEGF-a u patogenezi osteoartritisa time što inhibira sintezu agrekana i kolagena tipa II. Provedena je studija na životinjama koja upućuje na to da bevacizumab, monoklonsko protutijelo koje inhibira VEGF-A, smanjuje razgradnju hrskavice, no potrebna su daljnja istraživanja na tom polju (93). Nedavno istraživanje na štakorima pokazalo je da atorvastatin smanjuje bol i degradaciju hrskavice tako što inhibira nastanak slobodnih radikala (94). Noviji koncept u liječenju osteoartritisa jest upotreba mezenhimnih matičnih stanica zbog njihova regeneracijskog potencijala i protuupalnog djelovanja. Normalno se nalaze u različitim tkivi-

ma i mogu se diferencirati u kardiomiocite, endotelne stanice, adipocite, hondroците i osteocite. Mezenhimne matične stanice luče parakrine čimbenike kao što su citokini, čimbenici rasta i angiogeneze. Diferencijacija matičnih stanica posredovana je čimbenicima rasta, signalnim molekulama i genetskim manipulacijama. Njihova uloga u liječenju osteoartritisa bila bi u tome da se diferenciraju u hondroците i povećaju sintezu izvanstaničnog matriksa te regeneriraju hrskavicu. Prijepona je duljina preživljenja matičnih stanica u zglobovu, kao i kolika je učinkovitost tog zahvata. Rezultati istraživanja na životinjama obećavaju, međutim, ovo je područje potrebno nadalje istražiti (95). Još jedan noviji pristup terapiji osteoartritisa obrađen je u nedavnoj studiji: monoklonska protutijela koja se vežu za agrekanazu ADAMTS-5 i tako je inhibiraju. Naime, poznato je da ADAMTS-5 razgrađuje agrekane koji su važan dio hrskavičnog izvanstaničnog matriksa te bi se ovim protutijelima selektivno inhibiralo agrekanazu i tako smanjilo oštećenje hrskavice (96). U posljednje vrijeme predmet različitih studija jest plazma obogaćena trombocitima (engl. *platelet-rich plasma* – PRP). PRP je krvna plazma obogaćena trombocitima, faktorima rasta i citokinima te se smatra da potiče cijeljenje tkiva. Dva istraživanja *in vitro* na humanim hondroцитima pokazuju da primjena PRP-a znatno smanjuje izraženost TIMP-1, ADAMTS-5, VEGF i NO u hrskavici te potiče sintezu agrekana. Također, smanjuje katabolizam hrskavice i djeluje protuupalno (97, 98). Svi navedeni učinci još trebaju biti potvrđeni u velikim kontroliranim kliničkim istraživanjima.

Zaključak

Osteoarthritis je kronična bolest zglobova obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti, što može uzrokovati bol i ukočenost. To je najčešća bolest zglobova i zahvaća sve više ljudi, osobito stariju populaciju. Patofiziološki mehanizmi nisu posve jasni. Smatra se da je to multifaktorska bolest nepoznatog uzroka, a dovodi se u vezu s biokemijskim, endokrinološkim, metaboličkim i drugim čimbenicima. Studije pokazuju da veliku ulogu u patogenezi osteoartritisa ima neravnoteža između proupalnih i protuupalnih citokina, upala sinovijske ovojnice, aktivacija matriksnih metaloproteinaza i agrekanaza, manjak BMP-a u tkivu hrskavice, pojačano lučenje NO, apoptoza hondroцita, taloženje kristala te poticanje upalnog procesa adipokinima i leptinom. Zbog postojanja više potencijalnih terapijskih meta i nedovoljno poznate patofiziologije do danas se bolest može samo simptomatski liječiti. Monoklonska protutijela koja inhibiraju VEGF, NGF i učinak proupalnih citokina čine se kao korak u pravom smjeru prema razvoju etiološke terapije. Također, rezultati studija na inhibitorima proteaza i iNOS-a obećavaju, kao i injiciranje mezenhimnih matičnih

stanica u zglob. Sve navedene agense potrebno je ispitati u velikim kontroliranim kliničkim istraživanjima. Vjeruje se da će navedene nove spoznaje iz patofiziologije osteoartritisa, kao i saznanja o potencijalnim terapijama omogućiti razvoj lijekova koji će služiti za kauzalno liječenje ili makar za zaustavljanje progresije bolesti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(8):1039–49.
2. Petersson IF, Boegård T, Dahlström J, Svensson B, Heinegård D, Saxne T. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 Jan;6(1):33–9.
3. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol.* 2009 Oct; 90(5):463–79.
4. Price JS, Till SH, Bickerstaff DR, Bayliss MT, Hollander AP. Degradation of cartilage type II collagen precedes the onset of osteoarthritis following anterior cruciate ligament rupture. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2390–8.
5. van der Kraan PM. Age-related alterations in TGF beta signaling as a causal factor of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(1 Suppl):75–80. doi: 10.3233/BME-140976.
6. Martin JA, Buckwalter JA. Telomere erosion and senescence in human articular cartilage chondrocytes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Apr;56(4):B172–9.
7. Kuszel L, Trzeciak T, Richter M, Czarny-Ratajczak M. Osteoarthritis and telomere shortening. *J Appl Genet.* 2015 May;56(2):169–76. doi: 10.1007/s13353-014-0251-8. Epub 2014 Nov 4. Review.
8. Aurich M, Poole AR, Reiner A, et al. Matrix homeostasis in aging normal human ankle cartilage. *Arthritis Rheum.* 2002 Nov;46(11):2903–10.
9. Laktasac-Zerjavić N. Osteoarthritis – a mechanical or inflammatory disease. *Reumatizam.* 2015;62:18–23.
10. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6:625–35.
11. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:16–21.
12. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1193–203.
13. Sukenik S, Henkin J, Zimlichman S, et al. Serum and synovial fluid levels of serum amyloid A protein and C-reactive protein in inflammatory and noninflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 1988 Jun;15(6):942–5.

14. Conrozier T, Chappuis-Cellier C, Richard M, Mathieu P, Richard S, Vignon E. Increased serum C-reactive protein levels by immunonephelometry in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 Dec;65(12):759–65.
15. Recklies AD, Baillargeon L, White C. Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 1998 Jun;41(6):997–1006.
16. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Jan;10(1):1–4.
17. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23(1):22–30.
18. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1441–7.
19. Stannus OP, Jones G, Blizzard L, Cicuttini FM, Ding C. Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):535–40.
20. Chen B, Deng Y, Tan Y, Qin J, Chen LB. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. *J Int Med Res*. 2014 Feb;42(1):138–44.
21. Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine*. 2014 Dec;70(2):185–93.
22. Tsuchida AI, Beekhuizen M, 't Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 26;16(5):441.
23. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459.
24. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. *Science*. 1999 Jun 4;284(5420):1664–6.
25. Sztrolovics R, White RJ, Roughley PJ, Mort JS. The mechanism of aggrecan release from cartilage differs with tissue origin and the agent used to stimulate catabolism. *Biochem J*. 2002 Mar 1;362(Pt 2):465–72.
26. Mengshol JA, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in arthritic diseases: bull's-eye or missing the mark? *Arthritis Rheum*. 2002 Jan;46(1):13–20.
27. Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1824(1):133–45.
28. Li W, Du C, Wang H, Zhang C. Increased serum ADAMTS-4 in knee osteoarthritis: a potential indicator for the diagnosis of osteoarthritis in early stages. *Genet Mol Res*. 2014 Nov 14;13(4):9642–9.
29. Roberts S, Evans H, Wright K, et al. ADAMTS-4 activity in synovial fluid as a biomarker of inflammation and effusion. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Sep;23(9):1622–6.
30. Troeberg L, Lazenbatt C, Anower-E-Khuda MF, et al. Sulfated glycosaminoglycans control the extracellular trafficking and the activity of the metalloprotease inhibitor TIMP-3. *Chem Biol*. 2014 Oct 23;21(10):1300–9.
31. Gavenis K, Heussen N, Schmidt-Rohlfing B. Effects of low concentration BMP-7 on human osteoarthritic chondrocytes: comparison of different applications. *J Biomater Appl*. 2012 Mar;26(7):845–59.
32. Caron MM, Emans PJ, Cremers A, et al. Hypertrophic differentiation during chondrogenic differentiation of progenitor cells is stimulated by BMP-2 but suppressed by BMP-7. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Apr;21(4):604–13.
33. Liu Y, Hou R, Yin R, Yin W. Correlation of bone morphogenetic protein-2 levels in serum and synovial fluid with disease severity of knee osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2015 Jan 30;21:363–70.
34. Das BR, Roy A, Khan FR. Cartilage oligomeric matrix protein in monitoring and prognostication of osteoarthritis and its utility in drug development. *Perspect Clin Res*. 2015 Jan–Mar;6(1):4–9.
35. Radic M, Martinovic KD. The role of biomarkers in osteoarthritis. *Reumatizam*. 2015;62:24–9.
36. Kluzek S, Bay-Jensen AC, Judge A, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein and development of radiographic and painful knee osteoarthritis. A community-based cohort of middle-aged women. *Biomarkers*. 2015 Dec;20(8):557–64.
37. Valdes AM, Meulenbelt I, Chassaing E, et al. Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix metalloprotease degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 May;22(5):683–9.
38. Amin AR, Di Cesare PE, Vyas P, et al. The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase. *J Exp Med*. 1995 Dec 1;182(6):2097–102.
39. Kobayashi K, Mishima H, Hashimoto S, et al. Chondrocyte apoptosis and regional differential expression of nitric oxide in the medial meniscus following partial meniscectomy. *J Orthop Res*. 2001 Sep;19(5):802–8.
40. Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis Rheum*. 2000 Jun;43(6):1290–9.
41. Tao R, Wang S, Xia X, et al. Pyrroloquinoline Quinone Slows Down the Progression of Osteoarthritis by Inhibiting Nitric Oxide Production and Metalloproteinase Synthesis. *Inflammation*. 2015 Aug;38(4):1546–55.
42. Balaganur V, Pathak NN, Lingaraju MC, et al. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of S-methylisothiourea, an inducible nitric oxide synthase inhibitor in cartilage and synovial explants model of osteoarthritis. *J Pharm Pharmacol*. 2014 Jul;66(7):1021–31.
43. Kühn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M. Cell death in cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Jan;12(1):1–16.
44. Almonte-Becerril M, Navarro-Garcia F, Gonzalez-Robles A, Vega-Lopez MA, Lavallo C, Kouri JB. Cell death of chondrocytes is a combination between apoptosis and autophagy during the pathogenesis of Osteoarthritis within an experimental model. *Apoptosis*. 2010 May;15(5):631–8.
45. Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 30;16(11):26035–54.
46. Sanmarti R, Kanterewicz E, Pladevall M, Pañella D, Tarradellas JB, Gomez JM. Analysis of the association between chondrocalcinosis and osteoarthritis: a community based study. *Ann Rheum Dis*. 1996 Jan;55(1):30–3.

47. Reuben PM, Sun Y, Cheung HS. Basic calcium phosphate crystals activate p44/42 MAPK signal transduction pathway via protein kinase Cmicro in human fibroblasts. *J Biol Chem*. 2004 Aug 20;279(34):35719–25.
48. Nasi S, So A, Combes C, Daudon M, Busso N. Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(7):1372–9.
49. Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Mar;28(2):122–6.
50. Cavaco S, Viegas CS, Rafael MS, et al. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Mar;73(5):1051–65.
51. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr;79(4):544–51.
52. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. *Int Orthop*. 2015 Jun;39(6):1211–7.
53. Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, Liu B. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. *PLoS One*. 2015 Apr 20;10(4):e0123224.
54. Cuzdan Coskun N, Ay S, Evcik FD, Oztuna D. Adiponectin: is it a biomarker for assessing the disease severity in knee osteoarthritis patients? *Int J Rheum Dis*. 2015 Nov 6. doi: 10.1111/1756-185X.12790.
55. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014 Dec;38(12):2577–83.
56. Martel-Pelletier J, Raynauld JP, Dorais M, Abram F, Pelletier JP. The levels of the adipokines adiponin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):680–8.
57. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22;96(13):7563–8.
58. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004257. Review.
59. Scarpignato C, Lanus A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55.
60. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4:CD007400.
61. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicœur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor- α systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):753–62.
62. Boittin M, Rédini F, Loyau G, Pujol JP. [Effect of diacerhein (ART 50) on the matrix synthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbits]. *Rev Rhum Ed Fr*. 1993 Jul;60(6 Pt 2):68S–76S.
63. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerhein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerhein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339–48.
64. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, et al. Diacerhein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75–85.
65. Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garner P, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3494–507.
66. Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1826–32.
67. Lotz M. The role of nitric oxide in articular cartilage damage. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 May;25(2):269–82.
68. da Costa BR, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD007323.
69. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):478–82.
70. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):370–7.
71. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:888–92.
72. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8.
73. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Tumor necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):891–8.
74. Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, et al. Efficacy of Direct Injection of Etanercept into Knee Joints for Pain in Moderate and Severe Knee Osteoarthritis. *Yonsei Med J*. 2015 Sep;56(5):1379–83.
75. Dimitroulas T, Lambe T, Klocke R, Kitas GD, Duarte RV. Biologic drugs as analgesics for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):687–91.
76. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. French section of osteoarthritis. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1697–705.
77. Dearmin MG, Trumble TN, García A, Chambers JN, Budsberg SC. Chondroprotective effects of zoledronic acid on articular cartilage in dogs with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res*. 2014 Apr;75(4):329–37.
78. Lampropoulou-Adamidou K, Dontas I, Stathopoulos IP, et al. Chondroprotective effect of high-dose zoledronic acid: An ex-

- perimental study in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2014 Dec;32(12):1646–51.
79. Esenyel M, İçağasıoğlu A, Esenyel CZ. Effects of calcitonin on knee osteoarthritis and quality of life. *Rheumatol Int.* 2013 Feb;33(2):423–7.
 80. Karsdal MA, Byrjalsen I, Alexandersen P, et al; CSMC021C2301/2 investigators. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Apr;23(4):532–43.
 81. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo controlled trial. *Age Ageing.* 2012 Sep;41(5):646–52.
 82. Wang G, Bi L, Li X, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Jun;25(6):832–8.
 83. Lange B, von Zabern D, Elling C, Dubois C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(8):1413–22.
 84. Tenti S, Pascarelli NA, Cheleschi S, Guidelli GM, Fioravanti A. The Emerging Role of Bradykinin in the Pathogenesis of Osteoarthritis and its Possible Clinical Implications. *Curr Rheumatol Rev.* 2016;12(3):177–84.
 85. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1192–203.
 86. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty.* 2015 May;30(5):754–7.
 87. Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005;172:1039–43.
 88. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? *J Fam Pract.* 2006;55:669–75.
 89. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22:363–88.
 90. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guidelines for care and management in adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2008.
 91. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1795–803.
 92. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2249–59.
 93. Nagai T, Sato M, Kobayashi M, Yokoyama M, Tani Y, Mochida J. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Sep 18;16(5):427.
 94. Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, et al. Effect of atorvastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain: implication for osteoarthritis therapy. *Pharmacol Rep.* 2015 Jun;67(3):513–9.
 95. Ham O, Lee CY, Kim R, et al. Therapeutic Potential of Differentiated Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2015 Jul 2;16(7):14961–78.
 96. Apte SS. Anti-ADAMTS5 monoclonal antibodies: implications for aggrecanase inhibition in osteoarthritis. *Biochem J.* 2016 Jan 1;473(1):e1–4.
 97. Osterman C, McCarthy MB, Cote MP, et al. Platelet-Rich Plasma Increases Anti-inflammatory Markers in a Human Coculture Model for Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2015 Jun;43(6):1474–84.
 98. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2014 Jan;42(1):35–41.

PRIJELOM VRATNE KRALJEŽNICE U BOLESNIKA S ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM – PRIKAZ BOLESNIKA

CERVICAL SPINE FRACTURE IN A PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS – A CASE REPORT

Iva Žagar¹, Nadica Laktašić-Žerjavić¹, Helena Kolar Mitrović¹, Porin Perić¹, Kristina Potočki²

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Iva Žagar, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

e-mail: iva.zagar@yahoo.com

Primljeno/Received: 24. 1. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 20. 6. 2017.

SAŽETAK

Ankilozantni spondilitis (AS) kronična je upalna reumatska bolest iz skupine seronegativnih spondiloartropatija (SpA) koja neliječena dovodi do postupne ascendentne osifikacije vezivnih struktura kralježnice s potpunim gubitkom pokretljivosti. U AS-u se istodobno zbivaju procesi resorpcije i stvaranja nove kosti, koji utječu na funkcionalni status i kvalitetu života bolesnika. Osteoporoza i posljedični prijelomi kralježnice na malu traumu znatna su komplikacija AS-a, a najčešće se događaju u području vratne kralježnice. Za razliku od osteoporotičnih prijeloma u postmenopausalnoj osteoporozi, prijelomi kralježnice u AS-u, iako nastaju na malu traumu, češće su klinički manifestni uz popratni neurološki deficit. Prijelomi u AS-u zahvaćaju ne samo trup kralješka već sva tri dijela kralježničkog stupa uz posljednju nestabilnost te nalažu imobilizaciju ili kirurško liječenje. Mortalitet bolesnika s AS-om nakon prijeloma kralježnice znatno je viši u odnosu prema općoj populaciji stoga je ključno rano prepoznavanje i adekvatno zbrinjavanje. Za postavljanje dijagnoze najčešće je potrebno učiniti kompjutoriziranu tomografiju (CT) jer se na standardnim radiogramima radi obilja nove kosti može previdjeti prijelom. U radu je prikazan bolesnik s AS-om koji je zadobio prijelom u području vratne kralježnice posljedično trzajnoj ozljedi.

KLJUČNE RIJEČI: Ankilozantni spondilitis – dijagnostički prikaz, komplikacije, patofiziologija; Koštana pregradnja; Koštana gustoća; Osteofit; Osteoporoza – etiologija, patofiziologija; Prijelomi kralježnice – dijagnostički prikaz, etiologija, kirurgija; Vratna kralježnica – dijagnostički prikaz, kirurgija, ozljede; Kompjutorizirana tomografija; Čimbenik tumorske nekroze alfa – terapijska primjena

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease from the group of seronegative spondyloarthropathies (SpA), which, if untreated, leads to a gradual ascending ossification of the connective structure of the spine with a complete loss of mobility. In AS the processes of resorption and new bone formation occur at the same time, and both affect the long-term functional status and quality of life of patients. Osteoporotic spinal fractures are a significant complication of AS, occurring most frequently in the cervical spine. Unlike osteoporotic fractures in postmenopausal osteoporosis, fractures of the spine in AS often occur after minor trauma, are frequently clinically manifested, and can have accompanying neurological deficits. Fractures in AS affect not only the vertebral body, but all three parts of the vertebral column, with consequent instability which requires immobilization or surgical treatment. The

mortality of patients with AS after fractures of the spine is significantly higher than in the general population, thus early recognition and adequate care are crucial. With standard radiography only, due to an abundance of new bone formation, the fractures may be overlooked. Multislice computed tomography (MSCT) is usually required for diagnosis, and in unclear cases magnetic resonance imaging (MRI) is of help in the final assessment of the trauma. We present a patient with AS who suffered a fracture of the cervical spine after a whiplash injury.

KEYWORDS: Spondylitis, ankylosing – complications, diagnostic imaging, physiopathology; Bone remodeling; Bone density; Osteophyte; Osteoporosis – etiology, physiopathology; Spinal fractures – diagnostic imaging, etiology, surgery; Cervical vertebrae – diagnostic imaging, injuries, surgery; Tomography, x-ray computed; Tumor necrosis factor-alpha – antagonists and inhibitors

Uvod

Ankilozantni spondilitis (AS) kronična je upalna reumatska bolest iz skupine seronegativnih spondilopatija (SpA), koja dominantno zahvaća aksijalni skelet, a klinički se manifestira upalnom križoboljom i postupnim ograničenjem pokretljivosti kralježnice i prsnog koša. Dijagnoza se postavlja prema modificiranim Njujorškim kriterijima (1) i novijim kriterijima ASAS-a (*Assessment in Spondyloarthritis international Society*) za aksijalni SpA (2). Muškarci obolijevaju 2 : 1 u odnosu prema ženama (3), a 90 – 95% bolesnika su HLA B27-pozitivni (4). Prevalencija AS-a jest između 0,1 i 1,4%, a varira u različitim etničkim populacijama (3). Aktivnost bolesti uobičajeno se procjenjuje mjernim indeksom BASDAI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), a funkcionalni status s pomoću mjernog indeksa BASFI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), oba u rasponu vrijednosti 0 – 10 (5).

Prikaz bolesnika

U ovom radu prikazat ćemo bolesnika kojem je dijagnoza AS-a postavljena 2014. godine, tada u životnoj dobi od 34 godine. Vertebrogene tegobe započele su 8 godina prije postavljanja dijagnoze u obliku jutarnje zakočenosti i noćnih boli u kralježnici, uz progresivno ograničenje gibljivosti cijele kralježnice. U trenutku postavljanja dijagnoze na učinjenim standardnim radiogramima (RTG) kralježnice bile su prisutne tipične i uznapredovale promjene za AS, masivne kalcifikacije prednjega longitudinalnog ligamenta i malih zglobova cijele kralježnice, uz ankilozu obaju sakroilijakalnih (SI) zglobova. Godine 2015. zbog laboratorijski i klinički aktivne bolesti započeto je liječenje blokatorom čimbenika tumorske nekroze-alfa (TNF- α), što je imalo dobar učinak, praćen sniženjem vrijednosti indeksa BASDAI te znatnim sniženjem globalne ocjene bolesnikova zdravlja. Tako je prije uvođenja biološke terapije vrijednost mjernog indeksa BASDAI iznosila 7,2, a pri kontrolnom pregledu u srpnju iste godine 3,1. U kolovozu 2016. godine bolesnik je zadobio trzajnu ozljedu vratne kralježnice, prilikom pada s bicikla (uz nošenje zaštitne kacige). Pri prijmu u hitnu kiruršku

službu bio je uredna neurološkog statusa te bez vanjskih znakova traume. Na učinjenim standardnim radiogramima vratne kralježnice opisane su promjene sukladne dijagnozi AS-a, a nije bilo vidljivih znakova koštane traume. Zbog boli u vratu i osnovne dijagnoze dodatno je učinjena kompjutorizirana tomografija (CT) vratne kralježnice kojom je vizualiziran prijelom gornjeg artikulacijskog nastavka i trupa petoga vratnog kralješka (C5) te prijelom spinoznog nastavka četvrtoga vratnog kralješka (C4), uz održanu širinu spinalnog kanala i bez slobodnih koštanih fragmenata (slika 1.). Bolesnik je liječen operativno. Učinjena je spondilodeza od drugoga vratnog do prvoga prsnog kralješka (C2-Th1), uz postoperativnu imobilizaciju filadelfijskim ovratnikom. Nakon završetka cijeljenja tkiva nastavljeno je liječenje biološkim lijekom. Na posljednjoj kontroli u siječnju 2017. bolesnik je bio uredna neurološkog statusa i bez boli u vratu te uz održan učinak biološkog lijeka.

Rasprava

Upalni proces u AS-u dovodi do intenzivnoga koštanog remodeliranja, gubika kosti i koštanih erozija te za razliku od reumatoidnog artritisa (RA) do stvaranja nove kosti. Sindezmofti koji nastaju zbog stvaranja nove kosti, glavno su obilježje AS-a (6).

Osim stvaranja kosti u AS-u se istodobno zbiva i proces ubrzane koštane pregradnje, što za posljedicu ima pojavu erozija i osteoporoze (7). Gubitak kosti u AS-u uočljiv je već u ranoj fazi bolesti, kada se osteoporoza češće nalazi na kralježnici, dok je u bolesnika s dužim trajanjem bolesti osteoporoza češća na kuku (8). Niski BMD u području kuka povezuje se s prisutnošću sindezmofta, vertebralnim prijelomima, trajanjem i aktivnošću bolesti te s povišenim vrijednostima C-reaktivnog proteina (CRP) (9, 10). Na niski BMD u AS-u utječu: čimbenici okoliša (kao jedan od važnih navodi se nedostatak vitamina D), pušenje, aktivna bolest (uključujući povišene laboratorijske parametre akutne faze), niski indeks tjelesne mase, liječenje glukokortikoidima, liječenje blokatorima TNF- α i broj sindezmofta (11–15).

Prijelomi kralježnice na malu traumu važna su komplikacija AS-a, koja se javlja u čak do 21% bolesnika.



SLIKA 1. Kompjutorizirana tomografija vratne kralježnice.

FIGURE 1 Computed tomography of cervical spine.

Strjelica označava kompresivnu frakturu trupa kralješka C5, te subluksaciju C4 na C5 za 3 mm. / The arrow shows the fracture of corpus of C5 vertebra, and the subluxation of C4 to C5 vertebra.

Incidencija spinalnih prijeloma povišena je već u prvih 5 godina od postavljanja dijagnoze, s vrhuncem nakon 20 – 30 godina trajanja bolesti (16). Za razliku od osteoporotičnih prijeloma koji su najčešće klinički nijemi, stabilni i bez popratnoga neurološkog deficita, spinalni prijelomi u AS-u, iako nastaju na malu traumu, češće su klinički manifestni uz popratni neurološki deficit. Oni zahvaćaju ne samo trup kralješka već sva tri dijela kralježničnog stupa uz nestabilnost pa često nalažu imobilizaciju ili kirurško liječenje (17, 18). Samo jedna od tri morfometrijske vertebralne frakture klinički je manifestna (19), a na prijelom treba pomisliti u bolesnika s naglim pogoršanjem boli, perzistentnom upalom, dužim trajanjem bolesti, hiperkifoza, kralježnicom poput bambusovog štapa te stanjima nakon traume, uključujući i onu minimalnu. Prijelomi u AS-u često su atipični zbog lokalizacije (vratna kralježnica, dens aksisa), morfologije (transvertebralni s dislokacijom, transdiskalni kroz sindezmoite) te zbog češćih neuroloških komplikacija nego u prijelomima uzrokovanim menopauzalnom osteoporozom (20).

Mortalitet bolesnika s AS-om nakon traumatskoga spinalnog prijeloma znatno je viši u odnosu prema općoj populaciji, s prevalencijom od 18 do 32% (21).

Spinalni prijelomi u bolesnika s AS-om, koji često nastaju nakon minimalne traume, posljedica su promijenjene biomehanike kralježnice kao što su osifikacije spinalnih ligamenata, kalcifikacije anulusa fibrozusa,

što onda rezultira smanjenom mogućnošću podnošenja minimalnih opterećenja (22).

Vertebralni prijelomi bolesnika s AS-om nastaju najčešće u području vratne kralježnice (81,2%), posebno u razini kralježaka C5-C6 i C6-C7 (24). To je područje sklonije ozljedama zbog oblika cervikalnih fasetnih zglobova, težine glave te fuzije s manje gibljivim prsним dijelom kralježnice (17). Oko 75% prijeloma posljedica su hiperekstenzijskih ozljeda, vjerojatno zbog prisutne kifotične deformacije koja čini bolesnika osjetljivijim na ekstenzijske pokrete. Prijelomi u vratnom dijelu smatraju se izrazito nestabilnima, s visokim rizikom od neurološkog deficita (29 – 91%) i gotovo dvostruko višom stopom mortaliteta (35%) u odnosu prema općoj populaciji (24). Zbog boli, kao dijela kliničke slike u sklopu osnovne bolesti, dijagnoza na žalost često ostaje neprepoznata ili se postavlja prekasno. Na inicijalnim radiogramima kralježnice prijelom katkad ostaje neprepoznat. Upravo zbog toga u bolesnika s AS-om koji imaju suspektanu traumu vratne kralježnice potrebno je učiniti dodatnu slikovnu obradu (CT i MR). Odluka o načinu na koji će se liječiti vertebralni prijelom bolesnika s AS-om ovisi o vrsti i lokalizaciji prijeloma te općemu medicinskom statusu bolesnika. Terapijske mogućnosti uključuju: ortoze, trakciju, fizikalnu terapiju te kirurško zbrinjavanje. Stabilne frakture mogu se liječiti konzervativnim pristupom, ortoza kao što su filadelfijska ortoza ili TLSO-ortoza (25, 26). Neoperativno zbrinjavanje nalaže učestale kontrole bolesnika i ciljano praćenje eventualnih promjena neurološkog statusa koje bi iziskivale kirurško zbrinjavanje. Apsolutne kirurške indikacije uključuju znatan neurološki deficit, epiduralni hematoma ili bilo koji drugi oblik kompresije medule. Sve je više dokaza o zaostalome neurološkom deficitu bolesnika s AS-om koji nisu operativno zbrinuti nakon ozljede kralježnice (25). Prije kirurškog zahvata potrebni su multidisciplinarni pristup i bliska suradnja s anesteziologom zbog mogućih teškoća prilikom intubacije u općoj anesteziji.

Zaključak

Vertebralni prijelomi glavni su i najozbiljniji uzrok morbiditeta u bolesnika s AS-om dužeg trajanja. U bolesnika s AS-om promjena kvalitete vertebrogenih simptoma mora pobuditi sumnju na mogući prijelom, pogotovo ako se javlja nakon i minimalne traume, ali katkad i bez nje. Frakture su na standardnim radiogramima često neprepoznate pa je potrebno učiniti širu slikovnu obradu koja bi trebala uključivati i MSCT kralježnice, kako je bilo učinjeno i u našeg bolesnika. Zaključno, nekirurško liječenje moguće je u starijih ljudi bez instabiliteta ili većega neurološkog deficita, međutim, s obzirom na visoku prevalenciju neurološkog deficita nakon prijeloma u bolesnika s AS-om, po-

trebna je detaljna neurološka obrada, a zbrinjavanje bolesnika u većini slučajeva, u konačnici, ipak iziskuje kirurški zahvat.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8.
2. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770–6.
3. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and Arthritis. *Clin Rheumatol.* 1996;15(Suppl 1):10–2.
4. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650–7.
5. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2281–5.
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379–90.
7. Singh HJ, Nimarpreet K, Ashima, Das S, Kumar A, Prakash S. Study of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2832–5.
8. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R108.
9. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1290–8.
10. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2001;12(7):605–9.
11. Baek HJ, Kang SW, Lee YJ, et al. Osteopenia in men with mild and severe ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2005;26(1):30–4.
12. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1877–82.
13. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2006;26(3):234–9.
14. Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):242.
15. Jun JB, Joo KB, Her MY, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1637–41.
16. Anghelescu A, Onose LV, Popescu C, et al. Evolution of traumatic spinal cord injury in patients with ankylosing spondylitis, in a Romanian rehabilitation clinic. *Spinal Cord Ser Cases.* 2016;(7):2:16001. doi: 10.1038/scsandc.2016.1. eCollection 2016.
17. Nugent M, Berney MJ, Morris S. Clinical outcomes following spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis. *Ir J Med Sci.* 2017 Feb 1. doi: 10.1007/s11845-017-1566-3. [Epub ahead of print].
18. Ghazlani I, Ghazi M, Nouijai A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone.* 2009;44(5):772–6.
19. Van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2012;31(11):1529–35.
20. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(4):631–58.
21. Westerveld LA, Verlan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J.* 2009;18(2):145–56.
22. Wang YF, Teng MM, Chang CY, Wu H, Wang ST. Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(8):2067–76.
23. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, Agel J, Chapman J, Bellabarba C. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(11):E458–64.
24. Vosse D, Feldtkeller E, Eriksen J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1981–5.
25. Graham B, Van Peteghem PK. Fractures of the spine in ankylosing spondylitis. Diagnosis, treatment and complications. *Spine.* 1989;(14):803–7.
26. Fast A, Parikh S, Marin EL. Spine fractures in ankylosing spondylitis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67(9):595–7.

IZOLIRANA APLAZIJA CRVENE KRVNE LOZE U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU – PRIKAZ BOLESNICE

PURE RED BLOOD CELL APLASIA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – A CASE REPORT

Marija Tomac-Stojmenović¹, Ita Hadžisejdić², Toni Valković³, Srđan Novak³

¹Psihijatrijska bolnica Rab, Rab, Hrvatska

²Zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, Rijeka, Hrvatska

³Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci,
Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Srđan Novak

Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42

51000 Rijeka

e-mail: srdan.novak@gmail.com

Primljeno/Received: 20. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 20. 6. 2017.

SAŽETAK

Stečena aplazija crvene krvne loze (engl. *Pure red cell aplasia* – PRCA) rijedak je poremećaj najčešće kroničnog tijeka. Karakteriziran je teškom anemijom uz retikulocitopeniju u perifernoj krvi te odsutnost eritroblasta u koštanoj srži. Ostale linije krvotvornih stanica u koštanoj srži morfološki su uredne. U sistemskom eritemskom lupusu pojava PRCA najvjerojatnije je uzrokovana pojavom autoantitijela na eritropoetin i eritroblaste. Ova vrsta anemije obično se liječi kortikosteroidima iako se uspješno upotrebljavaju i ciklofosfamid i ciklosporin. U ovom radu prikazujemo slučaj bolesnice s PRCA-om u sistemskom eritemskom lupusu.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemski eritemski lupus – farmakoterapija, imunologija, komplikacije; Izolirana aplazija crvene krvne loze – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija, imunologija; Autoantitijela – imunologija; Eritropoeza – imunologija; Ciklosporin – doziranje, terapijska primjena; Metilprednizolon – doziranje, terapijska primjena

ABSTRACT

Acquired pure red cell aplasia (PRCA) is a rare, generally chronic condition of profound anemia characterized by a severe reduction in the number of reticulocytes in the peripheral blood and the virtual absence of erythroid precursors in the bone marrow. All other cell lineages are present and appear morphologically normal. In systemic lupus erythematosus (SLE) red cell aplasia is probably due to antibodies directed against either erythropoietin or bone marrow erythroblasts. This form of anemia usually responds to steroids, although cyclophosphamide and cyclosporine have been successfully employed as well. We present the case of a patient with PRCA in SLE.

KEYWORDS: Lupus erythematosus, systemic – complications, drug therapy, immunology; Red-cell aplasia, pure – diagnosis, drug therapy, etiology, immunology; Autoantibodies – immunology; Erythropoiesis – immunology; Cyclosporine – administration and dosage, therapeutic use; Methylprednisolone – administration and dosage, therapeutic use

Uvod

Izolirana aplazija crvene krvne loze (engl. *Pure red cell aplasia* – PRCA) javlja se u dvije forme: kao pri-

marni kongenitalni poremećaj ili stečeni sindrom. Stečena aplazija crvene krvne loze rijedak je poremećaj, najčešće kroničnog tijeka. Obilježen je teškom anemi-

jom za koju su karakteristični izražena retikulocitopenija u perifernoj krvi te odsutnost eritroblasta u koštanoj srži (1, 2). Ostale linije krvotvornih stanica u koštanoj srži morfološki su uredne. Prvi put je opisana 1922. godine (3). Podjednako zahvaća oba spola i sve dobne skupine (2).

Sistemska eritemski lupus (engl. *Systemic lupus erythematosus* – SLE) kronična je, multisistemska upalna bolest vjerojatno autoimunosne prirode, koja se pretežno javlja u mladih žena. Karakterizirana je oštećenjem tkiva i stanica imunskim kompleksima i patogenim protutijelima. Klinički tijek bolesti obilježen je naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama. Vodeći simptomi mogu biti artralgijske i artritis; leptirasti osip na obrazima i drugim dijelovima tijela, pleuritis ili perikarditis, zahvaćanje bubrega ili SZS-a te citopenije u krvnoj slici. Dijagnoza se temelji na kliničkim i serološkim kriterijima. Liječenje SLE-a uključuje glukokortikoide i klorokin/hidroksiklorokin, a često i imunosupresive (4).

Anemija je česta prateća pojava u osoba sa SLE-om. Svjetska zdravstvena organizacija definira anemiju kao vrijednost hemoglobina < 120 g/L u žena i < 130 g/L u muškaraca. Najčešća vrsta anemije u SLE-u jest anemija kronične bolesti koja čini 60 – 80% svih uzroka anemija, nakon toga slijede sideropenična anemija, autoimuna hemolitička anemija (AIHA) i anemija kronične bubrežne bolesti (5). Prema Američkom društvu za reumatologiju (ACR, revidirani kriteriji iz 1997. godine), kao i kriterijima SLICC-a (2012.), AIHA spada u klasifikacijske kriterije za SLE (6, 7).

Prikaz bolesnice

U 35-godišnje bolesnice simptomi SLE-a u smislu artritisa/artralgijske, Raynaudova fenomena i umora započeli su kada je imala 28 godina. U laboratorijskim nalazima bila su prisutna pozitivna homogena antinuklearna protutijela (ANA) te je pod dijagnozom nediiferencirane bolesti vezivnog tkiva u drugoj ustanovi započeto liječenje malim dozama glukokortikoida, a zatim i klorokinom u dozi od 250 mg. U dobi od 32 godine učinjena je evaluacija bolesti u našoj ustanovi. Usprkos metilprednizolonu 6 mg i klorokinu 125 mg tada je imala aktivni artritis šaka, u anamnezi spominje fotosenzitivnost, a u laboratorijskim nalazima zabilježena su pozitivna ANA, pozitivna anti-ds-DNK uz znatno snižen C3 i blažu leukopeniju. U HLA tipizaciji nosilac je A1/24(9), B8/38(16), DR3/13(6). Ostali laboratorijski nalazi, uključujući i krvnu sliku, bili su tada uredni. S obzirom na to da su zadovoljeni kriteriji, dijagnosticiran je SLE. Tada je započeto i liječenje azatioprinom, a klorokin je ukinut zbog gastrointestinalne nepodnošljivosti.

Tijekom sljedeće dvije i pol godine bolesnica je redovito dolazila na kontrole, artritis se povukao, a glavne tegobe bile su u obliku fibromialgije. Redovito je uzi-

mala metilprednizolon 8 mg i azatioprin 150 mg i imala je uredne laboratorijske nalaze.

U dobi od 35 godina nastupili su znatna intolerancija napora i pogoršanje umora. Tada je na osnovi laboratorijskih nalaza verificirana teška normocitna, normokromna anemija (vrijednost hemoglobina kod prijma iznosila je 65 g/L). Somatski status kod prijma bio je uredan. Učinjenom obradom isključena je hemolitička anemija; haptoglobin i Coombsov test su uredni. Broj retikulocita u perifernoj krvi bio je izrazito snižen te je postavljena sumnja na PRCA. Učinjeno je serološko testiranje na moguće virusne uzročnike; IgM na Parvo B19 virus, EBV i CMV bili su uredni. Ultrazvuk abdomena bio je uredan. Nalaz CT-a prsnih organa bio je uredan, bez znakova limfoproliferativne bolesti, uz prikaz rezidualnog timusa. Citološki i patohistološki nalaz koštane srži pokazao je morfološki urednu granulocitopoezu i megakariocitopoezu uz gotovo potpuni gubitak eritropoeze (slike 1. – 4.).

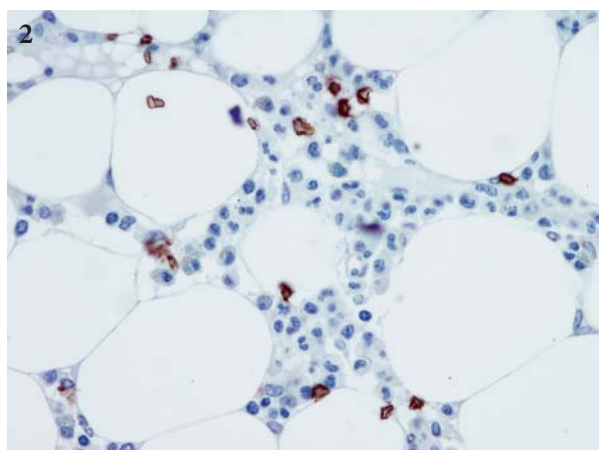
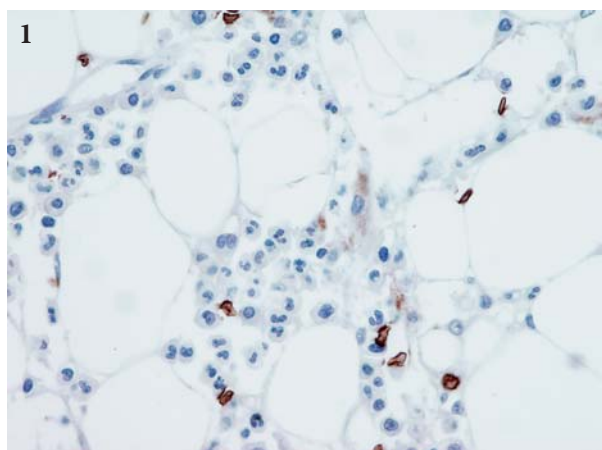
Nakon prijma u bolnicu ukinut je azatioprin kao mogući uzročnik anemije. Tijekom hospitalizacije bolesnicu smo liječili glukokortikoidima (metilprednizolonom u dozi od 1 mg/kg – 48 mg). Anemija je korigirana s ukupno tri doze deplazmatiziranih eritrocita. Na danu terapiju vrijednost hemoglobina stabilizirala se na oko 85 g/L te je bolesnica otpuštena kući uz preporuke daljnjeg praćenja.

Nakon otpusta bolesnica je nastavila terapiju metilprednizolonom uz sporo snižavanje doze do 20 mg, ali bez znatnijeg oporavka crvene krvne slike. Vrijednosti hemoglobina nisu zadovoljavale te su nalagale redovite transfuzije krvi najmanje jedanput na tjedan. S obzirom na neuspjeh inicijalne terapije, nakon 3 mjeseca od prekida terapije azatioprinom započeto je liječenje ciklosporinom 300 mg/dan, uz održavanje terapijske koncentracije lijeka. Prije započinjanja liječenja ciklosporinom vrijednost hemoglobina kretala se oko 80 g/L uz transfuzije krvi u prosjeku jedanput na tjedan. Mjesec dana nakon uvođenja ciklosporina transfuzije više nisu bile potrebne te je postignuta uredna vrijednost hemoglobina (Hb 125 g/L) bez transfuzijskog liječenja. Aktualno, četiri mjeseca nakon započinjanja liječenja ciklosporinom bolesnica i dalje ima uredne vrijednosti hemoglobina. Uz terapiju ciklosporinom 200 mg i metilprednizolonom 4 mg nema znakovna aktivnosti SLE-a.

Rasprava

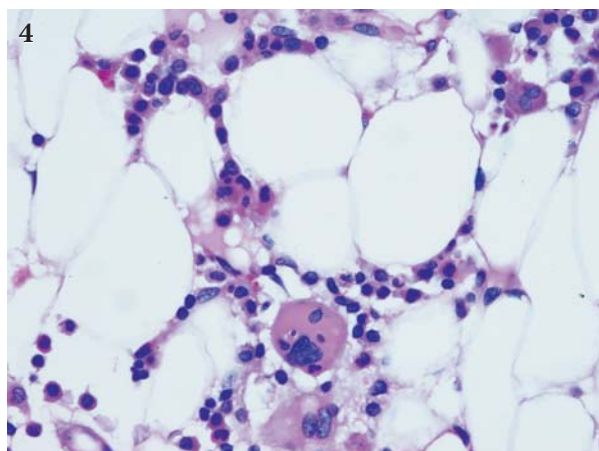
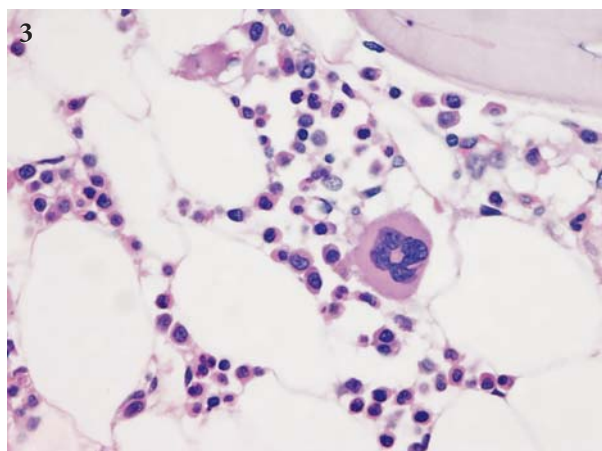
PRCA je rijedak oblik anemije. U SLE-u je najvjerojatnije posljedica protutijela na eritropoetin ili eritroblaste u koštanoj srži (8, 9). Habib i sur. u svojem radu zaključuju da pojava PRCA ne korelira sa simptomima samog lupusa, dapače, u ispitanika s otprije poznatim lupusom u trenutku pojave PRCA bolest je bila u mirnoj fazi (10), kao i u naše bolesnice.

PRCA može biti idiopatska, no najčešće postoji podležći uzrok. Kao uzroci poznati su: infekcija virusima



SLIKE 1. I 2. Glikoforin C: Imunohistokemijskim bojenjem na glikoforin C prikazu se samo razasuti eritrociti, dok nakupina, odnosno gnijezda stanica eritropoeze nema (povećanje 400 ×).

FIGURES 1 AND 2 Immunohistochemical staining for glycophorin C displays only scattered erythrocytes, but no erythropoietic clusters or cell nests (increase 400 x)



SLIKE 3. I 4. Bojenje prema PAS-u pokazuje urednu granulocitnu mijelopoezu i megakariocite s urednim dozrijevanjem, dok se gnijezda eritropoeze ne nalaze, a sama je srž hipocelularna (povećanje 400 ×).

FIGURES 3 AND 4 PAS staining shows proper granulocytic myelopoiesis and megakaryocytes with normal maturation. Erythropoietic nests are not found, and the bone marrow is hypocellular (400 x increase).

(parvovirus B19 (11), hepatitis A (12, 13), HCV (14), HIV, HIV/HCV koinfekcija, EBV (15) i CMV (15)), limfoproliferativni poremećaji (velikostanična limfocitna leukemija (16), mijelodisplastični sindromi (17), poremećaji plazmatskih stanica), timom (16, 18, 19), solidni tumori, liječenje rekombinantnim eritropoetinom (20, 21), ABO-nekompatibilna transplantacija hematopoetskih stanica (17, 22), trudnoća (1), lijekovi (fenitoin, kloramfenikol, azatioprin, valproična kiselina, mikofenolat mofetil), autoimunosne bolesti (SLE) (5, 8, 9, 19) te reumatoidni artritis (23).

Dijagnoza PRCA može se postaviti kada su zadovoljeni ovi kriteriji:

- normocitna, rijetko makrocitna, normokromna anemija
- apsolutni broj retikulocita < 10.000/mikroL
- normalan broj leukocita i trombocita

– koštana srž pokazuje urednu mijelopoezu, limfopoezu i megakariocitopoezu s oskudnom eritropoezom ili potpunim nedostatkom eritropoeze.

Liječi se glukokortikoidima koji čine prvu liniju terapije, no relapsi su česti (1). Ciklofosfamid i ciklosporin A (CsA) također se uspješno primjenjuju. CsA se u posljednje vrijeme pokazao kao vodeći lijek u liječenju PRCA (1). Uspješno se primjenjuju i antitimocitni globulin, splenektomija, plazmafereza (24) te u najnovije vrijeme i monoklonska protutijela rituksimab (anti CD-20 protutijelo) (25, 26) i alemtuzumab (anti CD-52 protutijelo) (27, 28). Cilj je liječenja postizanje remisije bolesti i oporavak eritropoeze kako bi se smanjio broj potrebnih transfuzija deplazmatiziranih eritrocita i na taj način smanjile nuspojave transfuzijskog liječenja (1). U slučaju naše bolesnice također smo postigli dobar učinak primijenjene terapije.

Zaključak

Izolirana aplazija crvene krvne loze u sistemskom lupusu eritematozusu rijedak je poremećaj na koji treba pomisliti kod naglog razvoja normocitne, normokromne anemije. Dijagnoza je postavljena na osnovi dijagnostičkih kriterija uz isključivanje drugih mogućih uzroka bolesti. U naše bolesnice sa SLE-om mogući uzrok razvoja PRCA bila je i primjena azatioprina, ali s obzirom na to da nakon prekida liječenja nije došlo do oporavka crvene krvne loze, smatramo da azatioprin nije bio uzrok PRCA u naše bolesnice. Također su isključeni mogući virološki uzročnici, kao i primarne hematološke bolesti te timom kao mogući uzroci PRCA. S obzirom na to da liječenje glukokortikoidima nije dovelo do uspjeha na temelju podataka o liječenju PRCA iz literature, uveden je ciklosporin A koji se pokazao vrlo učinkovit. Glede učinkovitosti ciklosporina i u samom SLE-u, temeljem našeg slučaja, smatramo da je ciklosporin najprikladniji za liječenje PRCA povezane sa SLE-om.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol*. 2008;142(4):505–14.
2. Lipton JM, Glader B, Means RT Jr. Red cell aplasia: acquired and congenital disorders. U: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT Jr, urednici. *Wintrobe's clinical hematology*. 13. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health; 2016, str. 975–81.
3. Kaznelson P. Zur Entstehung der Blutplättche. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*; 1922, str. 557–8.
4. Bosnić D, Anić B. Sustavni eritemski lupus. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str.1385–9.
5. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2013;7:87–95.
6. ACR Endorsed Criteria 2016. Dostupno na: <http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Criteria/ACR-Endorsed-Criteria>. Datum pristupa: 17. 12. 2016.
7. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
8. Kiely PD, McGuckin CP, Collins DA, Bevan DH, Marsh JC. Erythrocyte aplasia and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995;4(5):407–11.
9. Linardaki GD, Boki KA, Fertakis A, Tzioufas AG. Pure red cell aplasia as presentation of systemic lupus erythematosus: antibodies to erythropoietin. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(3):189–91.
10. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(4):279–83.
11. Ideguchi H, Ohno S, Ishigatsubo Y. A case of pure red cell aplasia and systemic lupus erythematosus caused by human parvovirus B19 infection. *Rheumatol Int*. 2007;27(4):411–4.
12. Chang HJ, Sinn DH, Cho SG, et al. Pure red-cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in a patient with acute hepatitis A. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(2):204–7.
13. Lee TH, Oh SJ, Hong S, Lee KB, Park H, Woo HY. Pure red cell aplasia caused by acute hepatitis A. *Chonnam Med J*. 2011;47(1):51–3.
14. Rossert J, Yue S, Smirnakis K, et al. Risk of pure red cell aplasia in patients with hepatitis C receiving antiviral therapy and an erythropoiesis-stimulating agent. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):341–5.
15. Xu LH, Fang JP, Weng WJ, et al. Pure red cell aplasia associated with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in seven cases of Chinese children. *Hematology*. 2013;18(1):56–9.
16. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br J Haematol*. 2015;169(6):879–86.
17. Hefazi M, Litzow M, Hogan W, et al. ABO blood group incompatibility as an adverse risk factor for outcomes in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia undergoing HLA-matched peripheral blood hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion*. 2016;56(2):518–27.
18. Antar AI, Otrock ZK, Kharfan-Dabaja MA, et al. Thymoma with concomitant pure red cell aplasia, Good's syndrome and myasthenia gravis responding to rituximab. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(Suppl 1):219–22.
19. Fallahi S, Akbarian M, Dabiri S. Pure red cell aplasia as a presenting feature in systemic lupus erythematosus and association with thymoma, hypothyroidism and hypoparathyroidism: a case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014;13(2):138–43.
20. Panichi V, Ricchiuti G, Scatena A, Del Vecchio L, Locatelli F. Pure red cell aplasia induced by epoetin zeta. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):599–602.
21. Bennett CL, Starko KM, Thomsen HS, et al. Linking drugs to obscure illnesses: lessons from pure red cell aplasia, nephrogenic systemic fibrosis, and Reye's syndrome. A report from the southern network on adverse reactions (SONAR). *J Gen Intern Med*. 2012;27(12):1697–703.
22. Aung FM, Lichtiger B, Rondon G, et al. Pure red cell aplasia in major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with severe pancytopenia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(5):961–5.
23. Parida PK, Shukla SN, Talati SS, Parikh SK. Acquired pure red cell aplasia in a patient of rheumatoid arthritis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(Suppl 1):255–7.
24. Ru X, Liebman HA. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disorders with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H). *Br J Haematol*. 2003;123(2):278–81.
25. Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood*. 2001;97(12):3995–7.
26. Gupta RK, Ezeonyeji AN, Thomas AS, Scully MA, Ehrenstein MR, Isenberg DA. A case of pure red cell aplasia and immune thrombocytopenia complicating systemic lupus erythematosus: response to rituximab and cyclophosphamide. *Lupus*. 2011;20(14):1547–50.
27. Au WY, Lam CC, Chim CS, Pang AW, Kwong YL. Alemtuzumab induced complete remission of therapy-resistant pure red cell aplasia. *Leuk Res*. 2005;29(10):1213–5.
28. Risitano AM, Selleri C, Serio B, et al. Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA. *Br J Haematol*. 2010;148(5):791–6.

CONGENITAL OSTEOCHONDRODYSPLASIA – A CASE REPORT PRIKAZ BOLESNICE S KONGENITALNOM OSTEOHONDRODISPLAZIJOM

Ismet H. Bajraktari¹, Avni Kryeziu¹, Sylejman Rexhepi¹, Xhevdet Krasniqi²

¹Clinic of Rheumatology, University Clinical Centre of Kosova, Rrethi i Spitalit p.n. 10000 Prishtinë, Kosova

²Clinic of Cardiology, University Clinical Centre of Kosova, Rrethi i Spitalit p.n. 10000 Prishtinë, Kosova

Corresponding author address:

Avni Kryeziu

Clinic of Rheumatology

University Clinical Centre of Kosova

Rrethi i Spitalit p.n.

10000 Prishtinë

Republic of Kosova

E-mail: dr.akryeziu12@hotmail.com

Received/Priljeno: 13. 12. 2016.

Accepted/Prihvaćeno: 12. 6. 2017.

ABSTRACT

Congenital osteochondrodysplasia is a rare inborn disorder of the development and growth of bone and cartilage. Its incidence in children is 2–3/10,000.

We present the case of a female patient, born in 1952 from an unplanned pregnancy as the fourth child in the family. At her birth the mother was 42 and the father 53 years old. At examination her body height was 152 cm and body weight 87 kg.

She was hospitalized at our clinic because of pain in the spinal and peripheral joints from which she had been suffering since young age. Her father and uncle had similar problems. On physical examination the patient was obese with a large scaphoid calvaria, a very high forehead, a nose with wide base, short trunk and extremities, especially the arms with semi-contractures of the elbow joints and fingers of equal length. There was a contracture of the right hip, the feet were in disproportion with the rest of the body, while Lasegue's test was positive on both sides at 30°. The patient's karyotype was 46 xx. Radiography of the hip joints showed varus deformations and pronounced sclerosis of the femoral head. The knee radiographs were characterized by congenital deformities, and there were clinical and radiographic signs of osteoarthritis. Radiographs of the lumbosacral spine and pelvis showed osteoporosis, hyperlordosis, and a compression fracture of the L5 vertebral body. Total T-score of the hip on DEXA scan was –3.7.

Based on data from the history, physical examination, as well as clinical and laboratory findings, we established the diagnosis of congenital osteochondrodysplasia, a condition which should be considered and diagnosed as soon as possible. Treatment of the disease is multidisciplinary and mainly symptomatic.

KEYWORDS: Osteochondrodysplasia – diagnostic image, genetics; Bone diseases, developmental – diagnostic image, genetics; Radiography

SAŽETAK

Kongenitalna osteohondrodisplazija (OCHD C) je rijedak urođeni poremećaj razvoja i rasta kostiju i hrskavice. Incidencija bolesti je 2–3 djece na 10.000 osoba.

Predstavljamo bolesnicu, rođenu 1952. godine kao četvrto dijete nakon nekontrolirane trudnoće. Majka je bila u dobi od 42 godine a otac je imao 53 godine. Bolesnica je u vrijeme pregleda bila tjelesne visine 152 cm i tjelesne težine 87 kg.

Bolesnica je hospitalizirana na klinici zbog bolova u kralježnici i zglobovima, od kojih je patila od mlade dobi. Iste simptome imali su bolesničin otac i ujak. Na pregledu bolesnica je bila pretiła, s velikom skafoidnom kalvarijom, vrlo visokim čelom, širokom bazom nosa, s kratkim trupom i ekstremitetima, osobito kratkim rukama s poluflektiranim

zglobovima lakta i prstima ruke, uz jednaku dužinu. Nađena je i kontraktura desnog kuka, stopala su bila velika u odnosu na ostatak tijela, dok je Lasegueov znak bio obostrano pozitivan kod 30 stupnjeva. Imala je osteoartritis koljena, velika stopala (br. obuće 44) koja su bila nerazmjerna s tijelom. Kariotip bolesnice je bio 46xx, Na radiografskim nalazima proksimalni dijelovi femura su bili deformirani u varusu, s izraženom sklerozom glave femura. Radiografija koljena je karakterizirana kongenitalnim deformacijama, dok su nađeni radiografski i klinički znakovi osteoartritisa. Na radiografiji lumbosakralne kralježnice i zdjelice vidi se osteoporoza, hiperlordoza i kompresivna fraktura trupa kralješka L5. T-skor na kuku ukupno mjereno DXA-om je bio –3,7.

Na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, kliničkih i laboratorijskih nalaza zaključeno je bolesnica boluje od kongenitalne osteochondrodysplazije. To je bolest o kojoj treba misliti i nastojati postaviti dijagnozu što ranije. Liječenje bolesti je multidisciplinarno i za sad simptomatsko.

KLJUČNE RIJEČI: Osteochondrodysplazija – dijagnoza, genetika; Razvojne koštane bolesti – dijagnostički prikaz, genetika; Radiografija

Introduction

Congenital osteochondrodysplasia is an inborn disorder of the development and growth of bone and cartilage. This disease is rare with an incidence in children of 2–3/10,000.

It occurs in two forms, lethal and non-lethal. Nowadays the disease can be diagnosed before birth by ultrasound or DNA analysis of fetal cells (1, 2).

The nonlethal form includes: 1) disorders of long bone and spinal cord growth, 2) increased anarchic fibrous tissue and bone cartilage, and c) decreased and increased bone density.

Non-lethal osteochondrodysplasia can be presented in three major forms: short extremities, short body and extremities, and curved bone pathology.

In the past there were several classifications of these disorders regarding their causes, etiology, and prognosis. One of the most commonly used classifications is the one based on genetic changes in the previously mentioned three clinical forms (Tables 1–3) (3).

In the case of achondrodysplasia, the genetic disorder involves a derangement of the gene composition of

TABLE 1 Osteochondrodysplasia with short limbs (according to reference No 3)

TABLICA 1. Osteochondrodysplazija s kratkim udovima (prema referenciji br. 3)

Type of osteochondrodysplasia	Mode of heredity*
1. Achondrodysplasia	AD
2. Diastrophic dysplasia	AR
3. Chondrodysplasia with epiphysis	AR,XVD,XVR
4. Metatropic dysplasia	AD
5. Omodysplasia	AD,AR
6. Mesomelic dysplasia	AD,AR
7. Acromesomelic dysplasia acromesomelica	AR
8. Grebe dysplasia	AR
9. Other micromelic dysplasias	SP

*Mode of heredity: AD – autosomal-dominant, AR – autosomal-recessive, XVD – autosomal-dominant inheritance related to X, XVR – related recessive X, and SP – with sporadic appearances.

TABLE 2 Osteochondrodysplasia with short body and extremities (according to reference No 3)

TABLICA 2. Osteochondrodysplazija s kratkim udovima i trupom (prema referenciji br. 3)

Type of osteochondrodysplasia	Mode of heredity
1. Spondyloepiphyseal congenital dysplasia	AD
2. Hypochondrogenesis	AD
3. Kniest dysplasia	AD
4. Spondyloepiphyseal dysplasia	AD
5. Pseudodiastrophic dysplasia	AR
6. Immunoosseous dysplasia	AR
7. Opsismodysplasia	AR
8. Spondyloepiphyseal dysplasia with laxity	AR
9. Spondyloepiphyseal dysplasia with abnormal calcification	AR

TABLE 3 Osteochondrodysplasia with curved bones (according to reference No 3)

TABLICA 3. Osteochondrodysplazija sa zakrivljenim kostima (prema referenciji br. 3)

Type of osteochondrodysplasia	Mode of heredity
1. Campomelic dysplasia	AD
2. Kyphomelic dysplasia	AR
3. Stuve-Wiedemann dysplasia	AR

the 3rd fibroblast growth factor, while in the other forms mutations of the gene for collagen II and different mutations in the same gene occur, causing various defects and disorders of bone and cartilage. Inheritance runs through dominant and recessive pathways. The disorder starts in the embryonic stage and often has a lethal outcome before, during, or immediately after birth. At birth it can be observed that the head is increased by dysmorphism, showing the typical pronounced craniocephalic neurocranium with a high forehead, irregular root of the nose, and a relative progenia. Other prominent features of the disease are consequences of the growth disorder causing reduced growth of long bones and vertebrae. Most affected are the extremities, especially the femur and humerus, which lag in development, resulting in a disproportion

between the extremities and the trunk. Thus the dominant clinical presentation is rhizomelic dwarfism. Often there is a decreased range of motion, with restricted extension and pronation in the elbows.

Thoracolumbar kyphosis is another sign in these patients. There is muscle hypotonia and arcual kyphosis, and when the child begins to walk there are also hyperlordosis, disc herniation, and other changes consistent with osteoarthritis, which may result in spinal cord compression. Another feature of the disease is an early appearance of various deformities of the extremities, and osteoarthritis of the peripheral joints, mainly hips and knees, are found at an early age. Obesity and osteoporosis with high levels of blood lipids and sugar are also seen early in life (4). Cardiovascular involvement is one of the extraskkeletal manifestations of osteochondrodysplasias, manifested as valvular insufficiency, foramen ovale, patent ductus arteriosus, and other associated congenital heart malformations.

Case presentation

The female patient that we are presenting here was admitted to our Rheumatology Clinic for the first time because of spinal and joint pain. She had been feeling pain from a very young age. She was occasionally treated on an outpatient basis. For over 10 years she could not walk without the aid of another person, and recently she could not stand on her own.

The patient was born from an unplanned pregnancy, the fourth child in the family. At the time of her birth the mother was 42 and the father 53 years old. Her height was 152 cm and body weight 87 kg. The father and uncle also had “rheumatic and bone problems” in their young age. On physical examination the patient was conscious, oriented to time, space, and people, subfebrile, eupneic, anicteric, acyanotic, obese, with visible skin and mucosa of normal appearance. She took a passive position in bed. Regarding the appearance of the head and neck, the following features were observed (Figure 1): reduced pilosity (for her age), high forehead, scaphoid form of the skull, and signs of average progenia. The neck was characterized by limited movement (lateral flexions and both rotations). During the examination there was pain and sensitivity to palpation at all vertebral spinous process levels, with a positive “ring sign” at the L4 and L5 levels. Pain sensitivity on palpation of all long bones was also expressed. Short arms with semi-contractions of both elbows and the fingers of the hand were present, too. There was a flexion contracture of the right hip joint and pain during motion of both knee joints, with aches, movement restriction, and Baker’s cysts in the right knee. The feet were large (European size 44) and in disproportion with the rest of the body. There was a posi-



FIGURE 1 General appearance of the patient
SLIKA 1. Opći izgled bolesnice

tive bilateral straight leg test (Lasegue’s test) at 30°. Decreased superficial touch sensation was found from the knees below.

Laboratory findings were as follows: ESR 25/1h, alkaline phosphatase 170 UI/L, Ca 5.3, PCR- 12.9 mg/L, uric acid 353.1 $\mu\text{mol/L}$. Urine culture 3 times was negative.

Brucella agglutination test, AST-O, and Wraight’s test were also negative. The patient’s karyotype was 46 xx.

Chest radiography showed an increased shadow of the aortic knob, increased transparency in both pulmonary areas, an elevated diaphragm (due to obesity), and changes consistent with osteoporosis and right scoliosis of the thoracic spine (Figure 2). Radiographs of the lumbosacral region in two standard projections and the pelvic region including the hips showed reduced mineralization, a compressive fracture of the L5 vertebral body, hyperlordosis, congenital malformation of the hips in the form of coxa vara, with deformations and pronounced sclerosis of the femoral head (Figures 3 and 4). Radiographs of the knee joints were characterized by congenital deformations and osteoarthritic changes as well (Figure 5). A total hip DEXA scan showed a T-score of -3.7 .

As it is known that osteochondrodysplasia is associated with aortic valve insufficiency, standard 2-dimen-



FIGURE 2 Chest radiograph
SLIKA 2. Radiografija intratorakalnih organa

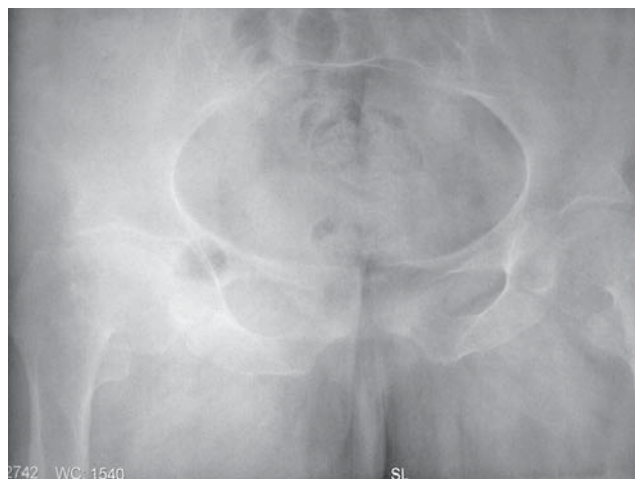


FIGURE 4 Pelvic radiograph
SLIKA 4. Radiografija zdjelice

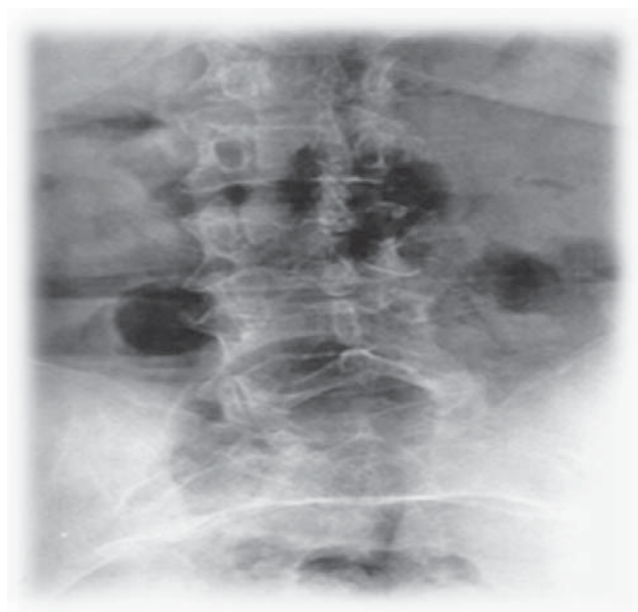


FIGURE 3 Radiograph of the lumbosacral spine
SLIKA 3. Radiografija slabinske kralježnice



FIGURE 5 Radiograph of the knees
SLIKA 5. Radiografija koljena

sional echocardiography, M-mode, color Doppler, and pulsed Doppler echocardiography were done. Impairment of the diastolic function was found, with reduced E wave velocity, E/A ratio, and isovolumetric relaxation time (IVRT), while the E wave deceleration time was increased. Based on measurements of the aortic annulus, sinotubular junction, ascending aorta, descending aorta, and correcting for body surface area (BSA), mild aortic valve insufficiency was established.

In spite of the discovery of this rare disease, doctors' lack of experience with it, as well as the lack of specialized teams for diagnosis and treatment, the genetic damage that causes this disease is transmitted from generation to generation (5). This was the case with our patient as well. The disease itself does not affect the intellectual aspect and the patient's ability to experi-

ence life like everyone else. This should be taken in consideration, too.

If the disease is suspected at birth, follow-up during the growth period is essential, especially taking into consideration the longitudinal body measures and anthropometric measurements (height, weight, limb size, distance between fingertips at arms apart, length and width of the head). The measures should be compared to the growth age and sex percentile (6). Since collagen is one of the main structural components of the connective tissues, this disease can have various extraskel-etal clinical manifestations. Collagen disorders in osteochondrodysplasia patients affecting the connective tissue of the heart are responsible for valvular heart diseases and aortic disorders (7–9).

Patients with this disease require specialized and trained teams (involving pediatricians, orthopedic surgeons, genetics specialists, psychiatrists, endocrinologists, psychologists, rheumatologists, cardiologists, and rehabilitation medicine specialists) to reduce the

consequences of the disease as much as possible. This kind of care was not available for our patient during her years of growth; she had to cope with just counseling about how to make her life as easy as possible in the circumstances.

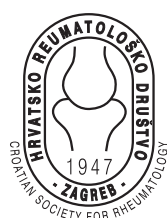
Diagnosis of patients with congenital osteochondrodysplasia is challenging because the disease starts during the fetal period. Skeletal changes are early findings and their prevention is of the greatest importance for the prognosis and quality of life of these patients. Treatment of these patients is multidisciplinary and lifelong. At the first presentation of suspicious individuals with short limbs and body it is essential to exclude or confirm the diagnosis of congenital osteochondrodysplasia.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

LITERATURE

1. Ligutić I, Barišić I, Antišević D, Vrdoljak J, Primorac D. Osseous dysplasia- specific medical care for children with chondrodysplasia (Koštane displazije – specifična zdravstvena skrb djece s hondrodisplazijama). *Paediatr Croat.* 2001;45:19–26. [article in Croatian]
2. Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachamn RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet.* 1996;61:49–58.
3. Lachman RS. Introduction and overview. *Pediatr Radiol.* 1998; 28:735–6.
4. Kornblum M, Stanitski DF. Spinal manifestations of skeletal dysplasias. *Orthop Clin North Am.* 1999;30:501–20.
5. Thompson M, Hecht JT, Bohan TP, et al. Neuroanatomic and neuropsychological outcome in school-age children with achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1999;88:145–53.
6. Fowler ES, Glinsky LP, Reiser CA, Horton VK, Pauli RM. Biophysical bases for delayed and aberrant motor development in young children with achondroplasia. *J Dev Behav Pediatr.* 1997; 178:143–50.
7. Migliaccio S, Barbaro G, Fornari R, et al. Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: causality or causality? *Int J Cardiol.* 2009;131(2):200–3.
8. Weis SM, Emery JL, Becker KD, McBride DJ Jr, Omens JH, McCulloch AD. Myocardial mechanics and collagen structure in osteogenesis imperfecta murine (oim). *Circ Res.* 2000;87(8):663–9.
9. Ligutić I, Strinović B. Dystrophic nanism (Distrofični nanizam). *Arh Zast.* 1970;14:3–12. [article in Croatian]



www.reumatologija.org