

Systemic juvenile idiopathic arthritis

Mojca Kozinc, Jera Grabnar,
Veronika Osterman, Nataša Toplak

Izveček

Sistemski juvenilni idiopatski artritis se razlikuje od drugih podvrst juvenilnega idiopatskega artritisa. V klinični sliki so v ospredju sistemski znaki bolezni, predvsem povišana telesna temperatura, izpuščaj, ki se pojavi ob vrhu temperature in spontano izzveni, limfadenitis, hepatosplenomegalija in serozitis. Pri tretjini bolnikov artritisa v začetku bolezni celo ni. Ob pojavu izliva v osrčnik gre za nujno stanje. Glede na klinično sliko je diferencialna diagnoza široka, pri čemer moramo najprej izključiti okužbe in maligno bolezen. V prispevku predstavljamo primer bolnice s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritiskom.

Ključne besede: sistemski juvenilni idiopatski artritis, diferencialna diagnoza.

Abstract

Systemic juvenile idiopathic arthritis differs from other juvenile idiopathic arthritides subtypes. In systemic juvenile arthritis, fever is the main clinical sign. A rash usually appears with elevation of body temperature and disappears spontaneously when the fever subsides. Besides of fever and rash, lymphadenitis, hepatosplenomegaly, and serositis can be also present. Arthritis is present in the majority of patients, however it can be absent at the beginning of the disease. Pericardial effusion can appear and presents an urgent situation. The differential diagnosis is broad. Infectious and malignant diseases should be excluded first. In this article we present a clinical case of a female patient with systemic juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: systemic juvenile idiopathic arthritis, differential diagnosis.

Artritis enega ali več sklepov, ki nastane hkrati s povišano telesno temperaturo oz. ji sledi, in:
- traja vsaj 2 tedna in
- se pojavlja enkrat dnevno vsaj tri zaporedne dni ter vsaj eden od naslednjih znakov:

1. eritematozni izpuščaj, ki izzveni z znižanjem telesne temperature
2. generalizirana limfadenopatija
3. hepatomegalija in/ali splenomegalija
4. serozitis

TABELA 1: MERILA ILAR ZA SJIA (1).
TABLE 1: ILAR CRITERIA FOR SJIA (1).

Izključitvena merila

- a) psoriza ali anamneza psorize pri bolniku ali sorodniku v prvem kolenu
- b) artritis pri HLA-B27 pozitivnem moškem z začetkom po 6. rojstnem dnevu
- c) ankilozirajoči spondilitis, artritis z entezitisom, sakroiliitis s kronično vnetno črevesno boleznijo, Reiterjev sindrom, akutni anteriorni uveitis ali anamneza teh bolezni pri sorodniku v prvem kolenu
- d) prisotnost revmatoidnega faktorja IgM vsaj dvakrat v razmiku treh mesecev

TABELA 2: IZKLJUČITVENA MERILA ZA SJIA (1).
TABLE 2: EXCLUSION CRITERIA FOR SJIA (1).

Uvod

Sistemske juvenilni idiopatski artritis (SJIA) glede na trenutno veljavno klasifikacijo juvenilnega idiopatskega artritisa Mednarodne lige proti revmatizmu (*angl.* International League Against Rheumatism, ILAR) in glede na nove predloge uvrščamo v skupino juvenilni idiopatski artritis (JIA) (1, 2). SJIA predstavlja 10–20 % primerov JIA (3). Klinična slika se precej razlikuje od ostalih podtipov JIA. Pri SJIA je namreč prisotna značilno povišana telesna temperatura, ki se pojavlja enkrat do dvakrat dnevno. Povišano telesno temperaturo spremlja rožnat izpuščaj, ki ob znižanju telesne temperature izzveni. Prisotni so tudi limfadenopatija, hepatosplenomegalija in serozitis. Artritis se lahko pojavi hkrati s sistemskimi znaki ali šele več tednov, mesecev ali let po njihovem pojavu. Pri SJIA avtoprotitelesa niso prisotna, uveitis je prisoten zelo redko (3, 4).

Diferencialna diagnoza SJIA je zelo široka, saj se SJIA v začetku izraža podobno kot številne druge bolezni,

predvsem okužbe. Po izključitvi najpogostejših drugih stanj si pri postavitvi diagnoze SJIA pomagamo z merili ILAR, ki jih predstavljamo v Tabeli 1. Upoštevati moramo tudi izključitvena merila, ki jih navajamo v Tabeli 2 (1, 4).

V prispevku predstavljamo primer deklice s SJIA.

Prikaz primera

12,5-letna deklica je bila napotena v sprejemno urgentno ambulanto Pediatrične klinike (SUA PEK) z diagnozo urtikarija. Dva dneva pred pregledom je zaključila antibiotično zdravljenje s klaritromicinom zaradi sinuzitisa. Na dan, ko je zaključila z jemanjem antibiotika, sta se pojavila povišana telesna temperatura do 39 °C in srbeč izpuščaj. Izpuščaj je bil sprva prisoten v predelu komolcev in se je kasneje razširil na stegna in po hrbtu. Zaradi izpuščaja so jo prejšnji večer pregledali v zdravstvenem domu ter ji predpisali antihistaminik in metilprednizolon. Ker se je

izpuščaj kljub zdravljenju širil in močno srbel, so jo napotili v SUA PEK.

Pri deklici so v preteklosti opravili adenotonzilektomijo, sicer pa je bila zdrava. Oče ima sarkoidozo. Epidemiološka anamneza je bila negativna.

Ob pregledu je bila deklica brez povišane telesne temperature in neprizadeta. Po proksimalnih delih stegen in na hrbtu smo opažali droben papulozen izpuščaj. Drugih posebnosti v kliničnem statusu ni bilo.

V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali blago povišane vrednosti vnetnih kazalnikov (C-reaktivni protein 10 mg/l, sedimentacija 13 mm/h), normalno vrednost levkocitov ($7,1 \times 10^9$ /l) z blago limfopenijo (12 %) in prisotnostjo nesegmentiranih nevtrofilcev (10 %) ter povišane vrednosti jetrnih testov (aspartat aminotransferaza (AST) 2,79 μ kat/l, alanin aminotransferaza (ALT) 3 μ kat/l) in laktatna dehidrogenaza ((LDH) 11,35 μ kat/l). Monotest je bil negativen, rentgenogram (RTG) pljuč normalen, serologija na priso-

CRP	< 5 mg/l
SR	< 15 mm/h
L	4,2–9,2 x 10 ⁹ /l
TR	194–345 x 10 ⁹ /l
HB	108–133 g/l
feritin	10–120 µg/l
LDH	< 4,12 µkat/l
AST	< 0,52 µkat/l
ALT	< 0,57 µkat/l
fibrinogen	1,8–3,5 g/l

TABELA 3: REFERENČNE LABORATORIJSKE VREDNOSTI ZA STAROST.
TABLE 3: LABORATORY REFERENCE VALUES FOR AGE.

Legenda: CRP – C-reaktivni protein (angl. C-reactive protein); SR – sedimentacija eritrocitov (angl. erythrocyte sedimentation rate); L – levkociti (angl. leukocytes); TR – trombociti (angl. thrombocytes); HB – hemoglobin (angl. haemoglobin); LDH – laktatna dehidrogenaza (angl. lactate dehydrogenase); AST – aspartat aminotransferaza (angl. aspartate aminotransferase); ALT – alanin aminotransferaza (angl. alanine aminotransferase).



SLIKA 1: OTEKLINA IN RDEČINA MALIH SKLEPOV ROK.

FIGURE 1: SWELLING AND REDNESS OF SMALL JOINTS OF THE HAND.



SLIKA 2: IZPUŠČAJ.

FIGURE 2: RASH.

tnost virusa Epstein-Barr (EBV) pa negativna. V Tabeli 3 predstavljamo referenčne laboratorijske vrednosti za starost.

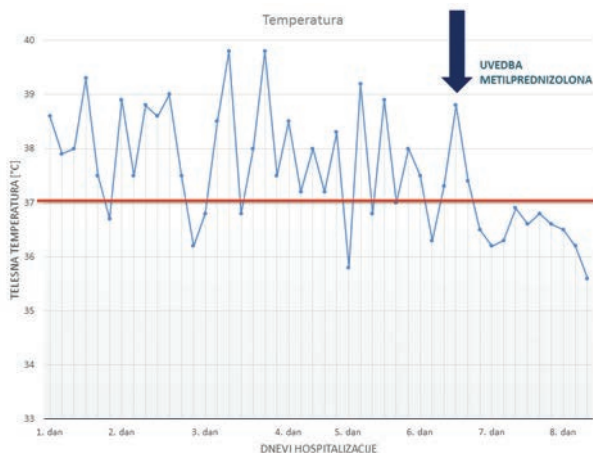
Zaradi vztrajajoče povišane telesne temperaturez izpuščajem in hepatopatijo smo deklico naslednji dan od doma sprejeli na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana, kjer smo ob sprejemu ugotavljali povišano telesno temperaturo, papulozen izpuščaj po rokah, urtikarijski izpuščaj po podplatih in pordelo žrelo. Bezgavke, jetra in vranica niso bili tipno povečani.

Med bolnišnično obravnavo so se pri deklici vsakodnevno pojavljale vročina z mrzlico, mialgije, artralgie in otekline malih sklepov rok (Slika 1). Ob povišanju telesne temperature se je po izteznih straneh rok in po dlaneh pojavil makulozni izpuščaj, prisoten je bil tudi Köbnerjev fenomen (Slika 2). V laboratorijskih izvidih smo poleg patoloških vrednosti jetrnih testov ugotavljali še hiperferitinemijo (1258 µg/l) in povišane vrednosti LDH (9,14

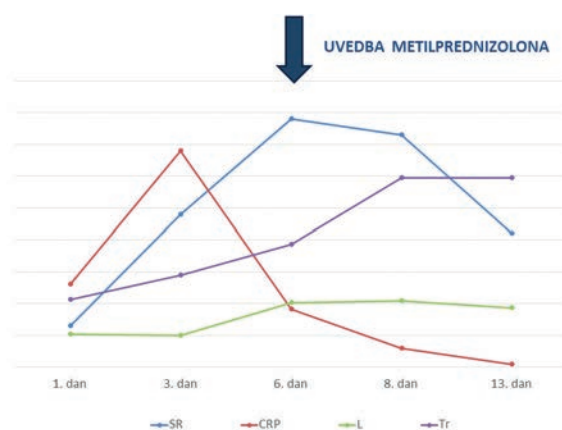
µkat/l). Laboratorijski izvid urina je bil normalen. Z ultrazvočno preiskavo trebuha smo prepoznali povečano vranico na zgornji meji normalne velikosti, v ostalem pa je bil izvid brez posebnosti. Z mikrobiološkimi preiskavami smo izključili streptokokno angino, akutno okužbo z EBV, citomegalovirusom (CMV) in najpogostejšimi respiratornimi virusi, hantavirusi, virusnimi povzročitelji hepatitisa ter leptospiro. Hemokultura je ostala sterilna.

Tretji dan hospitalizacije smo deklico zaradi suma na SJIA premestili na oddelek Službe za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo PEK. Na oddelku se je povišana telesna temperatura pojavljala enkrat do dvakrat na dan, ob povišani telesni temperaturi pa se je tudi intenziviral makulozni izpuščaj. Vrednosti vnetnih kazalnikov so bili povišane (CRP do 181 mg/l, SR do 78 mm/h), prav tako vrednost feritina (do 2288 µg/l), medtem ko so se vrednosti jetrnih encimov in LDH postopno zmanjševale. Šesti dan bolnišničnega zdravljenja

smo uvedli zdravljenje z glukokortikosteroidom (GKS), ob katerem se je klinično stanje hitro izboljšalo. Prvi dan po uvedbi GKS se je telesna temperatura znižala na normalno (Slika 3) in tudi laboratorijske vrednosti so se postopno normalizirale (Slika 4, Slika 5). Drugi dan po uvedbi GKS smo beležili pomembno znižanje vrednosti CRP (s 181 mg/l na 59 mg/l) in feritina (z 2288 µg/l na 1806 µg/l). Deklico smo 14. dan hospitalizacije odpustili v domačo oskrbo. Doma je prejela zdravljenje z metilprednizolonom, ob katerem ni imela težav. Šestnajst dni po odpustu smo na kontrolnem pregledu v revmatološki ambulanti ugotavljali le blag makulozni izpuščaj na robu lasišča (brez drugih težav). Laboratorijske vrednosti so bile normalne. Odmerek metilprednizolona smo postopno zniževali in dva meseca po uvedbi zdravljenja je bila deklica brez težav. Še naprej jo bomo spremljali v revmatološki ambulanti ter ob morebitnem zagonu uvedli dodatno zdravljenje.

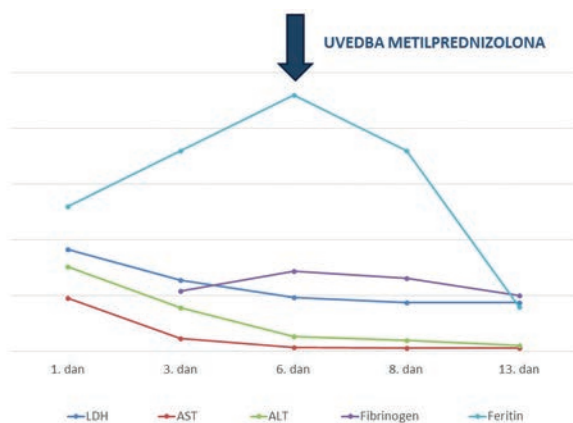


SLIKA 3: NIHANJE TELESNE TEMPERATURE MED BOLNIŠNIČNIM ZDRAVLJENJEM.
FIGURE 3: SPIKING OF BODY TEMPERATURE DURING HOSPITALIZATION.



SLIKA 4: SHEMATSKI PRIKAZ NIHANJA VREDNOSTI VNETHIH KAZALNIKOV IN HEMOGRAMA.
FIGURE 4: SCHEMATIC PRESENTATION OF INFLAMMATORY MARKERS, HAEMOGLOBIN AND THROMBOCYTE VARIATION.

Legenda: SR – sedimentacija eritrocitov (angl. erythrocyte sedimentation rate); CRP – C-reaktinski protein (angl. C-reactive protein); L – levkociti (angl. leukocytes); Tr – trombociti (angl. thrombocytes)



SLIKA 5: SHEMATSKI PRIKAZ NIHANJA DRUGIH LABORATORIJSKIH PARAMETROV.
PICTURE 5: SCHEMATIC PRESENTATION OF THE VARIATIONS OF OTHER LABORATORY PARAMETERS.

Legenda: LDH – laktatna dehidrogenaza (angl. lactate dehydrogenase), AST – aspartat aminotransferaza (angl. aspartate aminotransferase), ALT – alanin aminotransferaza (angl. alanine aminotransferase).

Razpravljanje

Diagnozo SJIA lahko postavimo šele po izključitvi drugih možnih vzrokov vročine, izpuščaja, artritisa in limfoproliferacije. V poteku bolezni se lahko pojavi tudi perikardialni izliv. Pri postavitvi diagnoze se opiramo na merila ILAR (Tabela 1). Glede na klinično sliko moramo izključiti predvsem infekcijske, maligne in kronične vnetne črevesne bolezni, akutno revmatsko vročico, vezivnotkivne bolezni in druge avtoinflamatorne bolezni, ki se lahko kažejo s podobno klinično sliko. Najpogostejše možne vzroke navajamo v Tabeli 4 (4, 5). Glede na klinično sliko vročine iz izpuščajem in hepatopatijo smo pri naši bolnici izključevali tudi najpogostejše virusne povzročitelje hepatitisa, leptospirozo in okužbo s hantavirusi.

Najbolj značilna klinična slika SJIA je vsakodnevno pojavljanje vročine z makuloznim izpuščajem. Poleg vročine in izpuščaja so pogoste manifestacije artritisa in limfadenopatija, redkeje splenomegalija, hepatomegalija, perikarditis, prizadetost osrednjega živčnega sistema in parenhimska bolezen pljuč. Prisotne so lahko tudi mialgija in bolečine v trebuhu (4, 5).

V diferencialni diagnozi povišane telesne temperature moramo pomisliti na številne vzroke, vzorci povišane telesne temperature pa so pri različnih boleznih različni. Za SJIA je značilno, da telesna temperatura poraste enkrat do dvakrat na dan. Po znižanju povišane telesne temperature so otroci navadno neprizadeti. V prvih dneh bolezni je lahko vzorec telesne temperature manj izrazit, ob zdravljenju z nesteroïdnimi protivnetnimi zdravili pa ugotovljamo značilen dnevni vzorec z enim vrhom oziroma dvema (4, 5). Pri naši bolnici se je povišana telesna temperatura pojavljala dvakrat na dan, vmes pa je bila telesna temperatura povsem normalna.

Ob povišanju telesne temperature pri SJIA se pojavi ali intenzivira makulozni izpuščaj z značilnimi migrirajočimi,

nekaj milimetrov velikimi eritematoznimi makulami v barvi lososa. Izpuščaj lahko srbi, kar občutijo predvsem starejši otroci. Prisoten je lahko tudi Köbnerjev fenomen (4, 5). Vse opisano smo opazili tudi pri naši bolnici. Artritis se pogosto pojavi za pojavom sistemskih znakov, lahko tudi čez več mesecev ali let. Pogosto je prizadetih več sklepov, najpogosteje kolena, zapestja in gležnji, lahko tudi mali sklepi rok (5, 6). Artritis naša bolnica ni imela, a je navajala bolečine v mišicah in malih sklepih rok. Limfadenopatija je navadno simetrična, najpogosteje aksilarno, cervikalno in ingvinalno (4). Ob prisotnosti limfadenopatije, izrazitem povečanju LDH oziroma ob nejasni klinični sliki moramo pomisliti tudi na maligno bolezen, ki zahteva punktiranje kostnega mozga.

Od meril SJIA smo pri naši bolnici v klinični sliki ugotavljali značilen vzorec povišane telesne temperature z izpuščajem, Köbnerjev fenomen, artralgijo in mialgijo. Limfadenopatije, hepatosplenomegalije, serozitisa in prizadetosti osrednjega živčnega sistema in pljuč ni bilo.

V laboratorijskih izvidih so pri SJIA značilno povišane vrednosti kazalnikov vnetja (CRP, SR), levkocitov s polimorfonuklearno predominanco, trombocitov, jetrnih transaminaz, feritina, D-dimerja, aldolaze in fibrinogena, prisotna pa je lahko tudi blaga mikrocitna anemija z nizkimi vrednostmi albumina (3-5). Naša bolnica je imela sprva blago povišane vrednosti vnetnih parametrov in jetrnih transaminaz (z normalnimi vrednostmi gama-GT), nato pa smo beležili skoraj vse laboratorijske značilnosti SJIA – porast vrednosti vnetnih parametrov (CRP do 181 mg/l, SR do 78 mm/h), levkocitozo (do $20 \times 10^9/l$) s predominanco nevtrofilnih granulocitov (do 83%; normalno do 74%), trombocitozo (do $621 \times 10^9/l$), hiperferitinemijo, povišane vrednosti LDH in fibrinogena ter blago anemijo (znižanje vrednosti hemoglobina do 94 g/l). Morda so bile vrednosti vnetnih

Infekcijske bolezni	sepsa bakterijski endokarditis sindrom infekcijske mononukleoze okužba z bakterijo <i>Mycoplasma pneumoniae</i> sistemska okužba z bakterijo <i>Bartonella henselae</i> bruceloza druge virusne bolezni (npr. parvovirus B19, HIV itd.) tifus lišmanioza
Akutna revmatska vročica	
Maligne bolezni	limfom levkemija nevroblastom
Vezivnotkivne bolezni	sistemiški eritematozni lupus Kawasakijeva bolezen nodozni poliarteritis sarkoidoza
Castelmanova bolezen	
Kronična vnetna črevesna bolezen	
Avtoinflamatorni sindromi	familiarna mediteranska vročica PFAPA TRAPS CINCA Muckle Wells sindrom

TABELA 4: DIFERENCIALNODIAGNOSTIČNE MOŽNOSTI SJIA (4,5).

TABLE 4: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SJIA (4,5).

Legenda: PFAPA – periodična vročica, aftozni stomatitis, faringitis in adenitis (angl. periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis); TRAPS – z receptorjem TNF povezan periodični sindrom (angl. TNF-receptor-associated periodic syndrome); CINCA – kronični infantilni neurološki, kožni in sklepni sindrom (angl. chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome).

kazalnikov ob prvi določitvi nizke, ker je deklica v zdravstvenem domu zaradi urtikarijskega izpuščaja prejela glukokortikosteroide.

SJIA po postavitvi diagnoze zdravimo z glukokortikosteroidi. Če se bolezen ob zdravljenju ne umiri, uvedemo zdravljenje z biološkim zdravilom –zaviralcem IL-1 (anakinra, kanakinumab) ali IL-6 (tocilizumab). Če artritis kljub umiritvi sistemskih znakov vztraja, pride v poštev zdravljenje z metotreksatom in zaviralci TNF alfa (7). Naša bolnica dva meseca po odpustu dodatnega zdravljenja ni potrebovala, saj se je vnetje po zdravljenju z GKS umirilo. Pri morebitnem zagonu bolezni ob zniževanju zdravljenja z GKS pride v poštev dodatno imunosupresivno zdravljenje. Ker imajo GKS ob dolgotrajnem jemanju številne neželene učinke, jih poskušamo čimprej postopno ukiniti.

Ob pojavu stalno povišane telesne temperature z motnjami osrednjega živčnega sistema, proliferacije limfnega tkiva z limfadenopatijo in hepatosplenomegalijo, znakov intravaskularne koagulacije in odpovedi organov moramo pomisliti na sindrom aktivacije makrofagov (*angl.* macrophage activation syndrome, MAS), ki je najhujši zaplet SJIA in se pojavi v 5–8 %. V laboratorijskih izvidih beležimo znižanje vrednosti SR, levkocitov, trombocitov in fibrinogena, visoke vrednosti jetrnih encimov, feritin, LDH in trigliceridov ter podaljšana protrombinski čas in parcialni tromboplastinski čas (3, 5, 7).

Zaključek

V prispevku smo predstavili primer bolnice s SJIA, ki je potekal brez zapletov. Vnetje se je po uvedbi zdravljenja z GKS umirilo, uvedba dodatnih zdravil pa za zdaj ni bila potrebna. SJIA sicer lahko poteka z blago klinično sliko, ki ne zahteva dodatnega zdravljenja in bolezni spontano izzveni. Lahko se izrazi tudi z zelo

težko klinično sliko in zapleti, kot sta perikardialni izliv in MAS. Če bolezen ne prepoznamo oz. jo prepoznamo pozno, lahko celo ogrozi bolnikovo življenje. Zato moramo pri vseh bolnikih z vročino nejasnega izvora pomisliti tudi na SJIA. Uspešna obravnava bolezni zahteva dobro sodelovanje med zdravniki različnih subspecialnosti. Glede na klinično sliko otroke v večini primerov najprej obravnava pediatrični infektolog, ki izključi morebitno okužbo. Pogosto moramo izključiti tudi maligno bolezen, nato pa naj bolezen obravnava pediatrični revmatolog. Po odpustu iz bolnišnice bolnik večinoma še prejema zdravljenje, zato je pomembno sodelovanje med pediatrom na primarni ravni in pediatričnim revmatologom.

Literatura

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P, International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–2.
2. Martini A, Ravelli A, Avčin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulfraat NM, Pistorio A, Ruperto N, Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* 2019; 46: 190–7.
3. Toplak N, Blazina Š, Avčin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. *Drug Design, Development and Therapy* 2018; 12: 1633–43.
4. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369:767–78.
5. Cassidy J, Petty R, Laxer R, Lindsley C. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2011.
6. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T, Ayala R, Groh B, Finkel TH, Cron RQ. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008; 35: 343–8;
7. Blazina Š, Markelj G, Avramovič MZ, Toplak N, Avčin T. *Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide*. Paediatr Drugs., 2016; 18:397–412.

Mojca Kozinc, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Jera Grabnar, dr. med.

Sprejemno-triažni oddelek, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Veronika Osterman, dr. med.

Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Nataša Toplak, dr.med.

(kontaktna oseba / contact person)

Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana, Slovenija

Katedra za pediatrijo, Medicinska

fakulteta v Ljubljani, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

e-naslov: natasa.toplak@kclj.si

prispelo / received: 5. 8. 2019

sprejeto / accepted: 20. 8. 2019