

Amiloidoza u juvenilnom hroničnom artritisu u odraslih

Ivan Zgradić

Specijalistička poliklinika VMA — Beograd,
Kabinet za reumatologiju

Prikaz bolesnika

UDK 616.72-002

Prispjelo: 1. ožujka 1989.

U ovom radu prikazana je klinička slika jedne veoma retke bolesti, sekundarne amiloidoze, kao komplikacije juvenilnog hroničnog artritisu u odraslih. Sekundarna amiloidoza je jedna od najtežih komplikacija juvenilnog hroničnog artritisu u odraslih i stoji na prvom mestu kao uzrok smrtnosti. Njena učestalost varira od ispod 1 % u Sjedinjenim Američkim Državama i Australiji do 18 % u Poljskoj, dok se u većini zemalja Evrope javlja u oko 7-8 %. U proseku se javlja posle 8-10 godina od početka zapaljenja

zglobova. Prvi klinički simptomi bolesti su abdominalni bolovi, ponekad sa dijarejom, testasti otoci na potkolenicama, hipertenzija, uvećanje jetre i slezine. Prikazana je klinička slika sekundarne amiloidoze u dva bolesnika. Prvi bolesnik je umro 4,5 godine posle ispoljavanja nefrotskog sindroma u bubrežnoj insuficijenciji, dok je drugi umro od sekundarne amiloidoze koja je nastupila akutno 5 godina posle početka bolesti koja je bila nepotpuno kontrolisana zlatom, malim dozama prednisona i diklofenaka.

Ključne riječi: amiloidoza, juvenilni hronični artritis u odraslih

Sekundarna amiloidoza je jedna od najtežih komplikacija juvenilnog hroničnog artritisu u odraslih i stoji na prvom mjestu kao uzrok smrti u vezi ove bolesti.^{9,12} Njena učestalost varira 18 % u Poljskoj, dok se u većini zemalja Evrope javlja u oko 7-8 %. Prema podacima Reumatološkog instituta u Beogradu, u našoj zemlji učestalost iznosi 3,5 %.⁹ U velikoj grupi obolelih Barbara Ansell našla je 1977. godine amiloidozu u 4 % slučajeva.^{5,6} Uzrok ove velike razlike pojavljivanja sekundarne amiloidoze u Poljskoj (18 %) i Sjedinjenim Američkim Državama (1 %) nije jasan. Da li postoji genetski uslovljena razlika u metabolizmu prekursora amiloidnih proteina u pojedinim populacijama, do sada nije utvrđeno. Nije dokazano, takođe, koliko vrsta ishrane, razne vakcinacije, način lečenja artritisu i učestalost infekcije utiču na ovu razliku.

Amiloidoza se obično javlja posle višegodišnjeg trajanja juvenilnog hroničnog artritisu, čak i posle više od dve decenije. U proseku nastaje posle 8-10 godina od početka zapaljenja zglobova, ali je opisana i veoma rano, već posle godinu dana od početka bolesti. Osim u monoartikularnom, dokazana je u svim oblicima bolesti, mada najčešće u sistemskom i poliarтикуларном. Slučaji amiloidoze opisani su i u juvenilnom ankilozirajućem spondilitisu, juvenilnom psorijaznom artritisu i drugo.

Osnovni preduslov za pojavu amiloidoze je perzistentna aktivnost bolesti. Dugo trajanje inflamacije teškog stepena, koja se godinama ne može suprimirati, ima većeg značaja za pojavu amiloidoze od svih drugih parametara bolesti.

Prvi klinički simptomi bolesti su abdominalni bolovi, ponekad sa dijarejom, testasti otoci na potkolenicama, hipertenzija i uvećanje jetre i slezine. Ponekad se javlja i hemoragijski sindrom. Laboratorijskim ispitivanjem otkriva se, praktično u svih boles-

nika, proteinurija, vrlo visoka sedimentacija, anemija, leukocitoza i trombocitoza. Napredovanjem bolesti razvija se nefrozni sindrom sa hipalbuminemijom i bubrežnom insuficijencijom. Ponekad i pre pojave kliničkih simptoma bolesti dolazi do skoka IgG, alfa-2 glikoproteina i CRP. Na osnovu ovih pokazatelja mogla bi se predvideti pojava amiloidoze u njenoj pretkliničkoj fazi. U vreme pojave prvih znakova amiloidoze juvenilni hronični artritis je u većini bolesnika visoko evolutivan. Ipak, opisani su slučajevi amiloidoze i u dece sa neaktivnim oboljenjem, pa ta činjenica upućuje na važnost stalne kontrole bolesnika i kad se zapaljenje zglobova smiri.

Dijagnoza amiloidoze postavlja se najsigurnije histološki, na uzorku dobijenom biopsijom sluzokože desni, rektuma ili bubrega. Histohemijski amiloidne fibrile u juvenilnom hroničnom artritisu pripadaju grupi proteina AA, koji se nalaze i u drugim tipovima sekundarne amiloidoze. U serumu obolelih od amiloidoze otkriva se SAA, strukturno srodan protein na AA nadenom u tkivima. Iako je njegova koncentracija u serumu obolelih od juvenilnog hroničnog artritisu i amiloidoze izuzetno visoka, ovi proteini se mogu naći i u bolesnika bez amiloidoze, ali u minimalnim količinama. Pošto količina SAA u serumu raste i u drugim oboljenjima, njegovo doziranje ne može da posluži kao rani dijagnostički element za amiloidozu, niti znak rizika za njen razvoj. Prethodno obojen kongo crvenim, amiloid se u tkivima otkriva polarizacionim mikroskopom.

Prognoza amiloidoze je loša, jer 80 % završava smrtno za 15 godina. Najčešći uzrok smrti je akutna i hronična bubrežna insuficijencija, ređe akutno puštanje srca ili sepsa uslovljena hipogamaglobulinemijom. Nedavno je, međutim, utvrđeno da se razvoj amiloidoze može zaustaviti energičnim lečenjem osnovnog oboljenja, odnosno juvenilnog hroničnog

artritisa u odraslih. Zbog toga rano postavljanje dijagnoze amiloidoze ima ogromnu važnost. Davanjem srednjih doza glikokortikoida sa azathioprinom ili klorambucilom, napredovanje bolesti se može zaustaviti, čak i nivo SAA u serumu lečenih bolesnika je niži nego u nelečenih. Dužina života ovako tretiranih bolesnika znatno je veća od života bolesnika lečenih samo simptomatski.^{1,2,3}

Bolesnik M.N. iz Dubrovnika, imao je 35 godina kada je prvi put (22.05.1976. godine) primljen na Kliniku za unutrašnje bolesti Vojnomedicinske akademije u Beogradu zbog ponovljene febrilnosti u trajanju od 1,5 do 3 meseca nerazjašnjenog uzroka. Simptomi i znaci bolesti ispoljili su se u novembru 1974. godine u 33. godini života, visokom temperaturom do 39,5°C, malaksalošću, preznojavanjem i bolovima u kolenim zglobovima, što se održavalo 3 meseca. Za ovo vreme je lečen u jednoj bolnici u unutašnjosti antibiotcima zbog sumnje na sepsu. Tada je ispitivanjem utvrđena ubrzana sedimentacija eritrocita i leukocita (SE 95 mm u I satu, L 18,0 x 10⁹/l). Sledećih 10 meseci, do novembra 1975. godine, bio je bez subjektivnih tegoba i dobrog opšteg stanja, kada se javlja drugi febrilni period u trajanju od 1,5 meseci (temperatura se javlja na 2–3 dana do 39°C, sa kratkotrajnim afebrilnim periodima, bez drugih subjektivnih tegoba). Posle ponovljenog afebrilnog perioda i dobrog opšteg stanja u trajanju od 2 meseca nastaje treći febrilni period, zbog čega je od februara do maja 1976. godine bio ispitivan u zaraznoj klinici jednog medicinskog fakulteta u zemlji. U toku ove hospitalizacije febrilnost se održavala mesec dana, za koje vreme je, pored opšte slabosti i malaksalosti, osećao bolove u ramenima i kolenim zglobovima i imao kratkotrajni prolazni osip po koži koji se spontano povukao. Ispitivanjem je ponovo utvrđena ubrzana SE i leukocitoza, isključene su moguće infekcije i postavljena je sumnja na neko oboljenje iz grupe sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Dalje lečenje nastavljeno je glikokortikoidima fluvokortolonom 60 mg dnevno sledeća 2,5 meseca, u toku kojih nestaje febrilnost, uz poboljšanje opšteg stanja bolesnika. Međutim, pri smanjenju dnevne doze fluvokortolona na 20 mg, ponovo nastaje povremena visoka febrilnost uz poliartralgijske. Zbog ovoga je upućen u ovu Kliniku radi daljeg ispitivanja i lečenja. Ranije nije bolovao. U periodu od 1960. do 1963. godine boravio je u jednoj afričkoj zemlji.

Prilikom prijema bio je dobrog opšteg stanja, afebrilan, gojazan po tipu kušingoidne gojaznosti (TT 85 kg, TV 175 cm), zaokrugljenog i lako pletoričnog lica. Slezina se pipala 2 cm ispod levog rebarnog luka. Ostali nalaz odgovarao je normalnom; TA = 14,7/9,3 kPa, puls 80/min.

Ispitivanjem su utvrđene pozitivne nespecifične reakcije akutne faze zapaljenja (SE 85 mm u I času, fibrinogen 7,77 gr/l) L 20,0 x 10⁹/l, bez promena u leukocitnoj formuli, Er. 3,45 x 10¹²/l, Hb 10,2 gr/l, Fe 6,1 mmol/l, alfa 2 globulini 0,18, gama globulini 0,229). Osim stalno umereno povišene alkalne fosfataze (163 U/l) i prolazno pozitivnog ANF, ostala ispitivanja biohemizma seruma bila su u granicama normale: ukupni proteini, albumini, imunoglobulini, Waaler-Rose, RA-latex, ANA, imunski kompleksi, AST, enzimi, serološke reakcije na viruse i rikicije. Nalaz u mokraći bio je normalan, a više puta ponovljene hemokulture i urinokulture sterilne. Koprokul-

turama nisu izolovane patogene bakterije, PPD + 1,5 x 2 cm.

Na teleradiografiji srca i pluća i tomografijama medijastinuma videne su uvećane medijastinalne paratrahealne, traheobronhalne i bronhopulmonalne limfne žlezde, bez promena u plućnom parenhimu. Ostala rendgenološka ispitivanja (digestivnog trakta, bubrega), kao i sternalna punkcija, bili su u granicama normale. Zbog sumnje na moguće limfoproliferativno oboljenje, urađena je medijastinoskopija (koja nije uspela), a zatim medijastinotomija sa biopsijom limfne žlezde medijastinuma. Histološkim pregledom dobijene limfne žlezde utvrđene je nespecifični hronični limfadenitis.

Kako ovim ispitivanjima priroda oboljenja nije mogla biti utvrđena, odlučili smo da prekinemo dalju terapiju glikokortikoidima, pre svega što smo imali u vidu da je dugotrajna terapija prednisonom verovatno izmenila prirodni tok bolesti, kao i da su u bolesnika bili jasno ispoljeni znaci jatrogenog cushing-sindroma. Posle postepenog i potpunog prekida ove terapije, ponovo se javila visoka febrilnost uz promene opšteg stanja i poliartralgijske, što je za izvesno vreme odložilo dalja predviđena ispitivanja.

Imajući u vidu tok bolesti, medijastinalnu limfadenopatiju, jako pozitivan PPD, uprkos višemesečnoj terapiji glikokortikoidima, mogućnost tuberkulozne infekcije nije mogla biti sasvim isključena što je bio razlog da se dalja terapija, pored nesteroidnih anti-reumatika (tab. diklofenak 150 mg dnevno), dopuni i tuberkulostaticima (Izoniazid 400 mg, Rifadin 600 mg, Streptomycin 1 gr). Međutim, ubrzo su se ispoljili znaci hepatitisa (hiperbilirubinemija uz porast vrednosti transaminaza, aldolaze, alkalne fosfataze) koji se gube posle prekida terapije tuberkulostaticima, što je ukazivalo da se radilo o prolaznom toksičnom hepatitisu. Istovremeno sa hepatitisom prvi put je viđen kratkotrajni blag artritis levog kolena koji se povukao posle 10 dana. Pored stalne febrilnosti, dvadesetčetvrtog dana posle prekida terapije glikokortikoidima nastaje akutna insuficijencija nadbubrežnih žlezda (gađenje, povraćanje, opšta slabost, pad krvnog arterijskog pritiska), što je uspešno savladano hidrokortizon-acetatom. Nastavljeno je davanjem glikokortikoida (Prednisolon 15 mg dnevno) s obzirom na životnu ugroženost bolesnika zbog akutne insuficijencije nadbubrežnih žlezda, koja se ispoljila posle prekida višemesečne terapije visokim dozama glikokortikoida.

Ispitivanja su nastavljena abdominalnom limfografijom, na kojoj su videne uvećane ilijačne i paraaortalne limfne žlezde, sa karakterističnim rendgenološkim znacima za maligni limfom.

Ovakav nalaz ponovo je pobudio sumnju na ovo oboljenje, što je bio razlog da se 22.09.1976. godine na Klinici za hirurške bolesti VMA uradi eksplorativna laparotomija, pri kojoj je učinjena splenektomija i apendektomija i uzeta biopsija limfnih žlezda, jetre, pankreasa i bubrega. Histološkim pregledom, osim jako izražene zapaljenske reakcije po tipu stranog tela u limfnim žlezdama (kao posledica ranije urađene limfografije), u ostalim organima nisu videne patološke promene.

Dalji tok bolesti se manifestovao povremeno visokom febrilnošću uz stalnu subfebrilnost, bez drugih znakova oboljenja sve do novembra 1976. godine, kada se u toku sedmog meseca hospitalizacije razvio jasan artritis levog kolena i levog skočnog zgloba. Ret-

rogradnom analizom kliničkog toka bolesti, a pre svega imajući u vidu kratkotrajni ponovljeni artritis levog kolena, u 3. i 4. mesecu hospitalizacije (jedan mesec posle prekida terapije glikokortikoidima), artritis istog zgloba (posle 3 meseca) istovremeno sa artritisom i levog skočnog zgloba (u 7. mesecu hospitalizacije), kao i na osnovu učinjenih ispitivanja — postavljena je dijagnoza Stilllove bolesti. Terapija je nastavljena uz 15 mg Prednisolona i nesteroidnim antireumaticima bez većeg uspeha; Održavao se artritis zahvaćenih zglobova, uz pojavu novih otekline (na ručnim zglobovima) i uz stalnu subfebrilnost.

Aktivnost bolesti sa čestim recidivima održavala se i uz terapiju solima zlata (ukupno primio 1700 mg) koja je prekinuta krajem 1977. godine, a daljnja terapija Levamisolom morala je biti obustavljena zbog alergije. Od juna meseca 1978. godine, sledećih 14 meseci, terapija je nastavljena sa 150 mg Azatioprina dnevno. Međutim i dalje se javljaju recidivi bolesti (oktobra 1978. godine, aprila i juna 1979. godine) uz sve izraženije rendgenološke promene na zahvaćenim zglobovima — naročito na ručnim zglobovima. U fazama recidiva oboljenja bolesnik je više puta bio hospitalizovan, a poslednji put septembra 1979. godine zbog upornih proliva koji su nastupili jedan mesec ranije, u početku sa 2 do 3, a kasnije i 15 vodenastih stolica dnevno, uz visoku febrilnost i opštu slabost. Za mesec dana izgubio je u težini 15 kg, a zbog malaksalosti i iscrpljenosti nije mogao da ustane iz kreveta. Ovo je bilo praćeno i povraćanjem 2 do 3 sata posle uzete hrane.

Po drugi put bolesnik je primljen u izrazito teškom stanju, adinamičan, sa kliničkim znacima deficita soli i vode u izrazitoj kaheksiji, jedva opipljivim pulsom (100/min) i sniženim krvnim pritiskom (13/9 kPa). Otoke nije imao. Pored pozitivnih nespecifičnih reakcija akutne faze zapaljenja, ispitivanjem je tada prvi put otkrivena proteinurija do 3 gr/24 h uz umerenu retenciju azotnih produkata (kreatinin 114–120 mmol/l, BUN 57 mmol/l), hipoproteinemiju i hipoalbuminemiju (ukupni proteini 49 g/l, albumini 26 g/l). U toku hospitalizacije imao je do 25 vodenastih stolica. Koprokulturom nisu izolovane patogene bakterije. Na rendgenografiji sa pasažom creva u antralnoj regiji želuca utvrđeno je suženje dužine 2 do 3 cm, ileum je u celini bio sužen, rigidnog lumena, a gastroskopijom od kardije do pilorusa viđene su na sluzokoži želuca brojne serpiginozne ulceracije. Histološkim pregledom biopsije sluzokože želuca utvrđen je hronični gastritis. Irigografijom viđen je sužen kolon u celoj dužini bez haustracije, rigidnog zida, izgleda olovne cevi. Ove rendgenske promene u digestivnom traktu nisu postojale pri ranijoj eksploraciji digestivnog trakta u toku prve hospitalizacije.

Biopsijom rektuma, na 10 cm od analnog otvora, histološki je potvrđena klinička sumnja na amiloidozu: bojenjem kongo crvenim viđena je polarizacija amiloida u pojedinim segmentima krvnih sudova, kao i u predelu pojedinih vezivnih vlakana u vidu perikolagenskih depoa amiloida.

Dalji tok bolesti bio je progresivan. Koleriformni proliv nije mogao biti suzbijen simptomatskom terapijom. Terapija ciklofosfamidom je takođe bila bez efekta (150 mg dnevno). Ubrzo dolazi do progredijentnog pada krvnog pritiska uz znake kardiopulmonalne insuficijencije, što je vodilo ka smrtnom ishodu 12.10.1979. godine. Na obdukciji je histološki po-

tvrđena sekundarna amiloidoza želuca, creva i bubrega, koja je najizrazitija bila u silaznom delu debelog creva. U sinovijalnom tkivu nisu viđene bitne histološke promene.

Bolesnik T.S. iz Ljiga, zemljoradnik u dobi od 23 godine, priman više puta na Kliniku za unutrašnje bolesti VMA zbog bolova u zglobovima i zbog pogoršanja opšteg stanja osnovne bolesti juvenilnog hroničnog artritisu u odraslih. Razboleo se po prvi put aprila meseca 1973. godine, u svojoj 19-toj godini, pojavom gušobolje, porastom telesne temperature i nešto kasnije pojavom žutice. Zbog gore navedenih tegoba, pod sumnjom na akutno hirurško oboljenje, bolesnik je primljen na Hiruršku kliniku VMA gde je urađena eksplorativna laparotomija. Zaključeno je da nema nikakvog hirurškog oboljenja i tom prilikom ustanovljeni su laboratorijski znaci hepatitisa, zbog čega je upućen na Infektivnu kliniku VMA.

Za vreme lečenja na Infektivnoj klinici VMA u bolesnika se jevio težak poliartritis sa zahvaćenošću oba kolena, oba ručna zgloba, oba lakta, oba ramena, oba temporomandibularna zgloba, kao i bolovi u predelu levog kuka. Zaključeno je da se radi o seronegativnom juvenilnom hroničnom artritisu sa javljanjem u odrasloj dobi. Nađena je uvećana slezina i jetra, a u laboratorijskim analizama je viđena leukocitoza i trombocitoza ($L\ 15,0 \times 10^9/L$, $Tr.\ 651 \times 10^9/L$). Uz to bolesnik je imao makulopapuloznu ospu po koži celog tela. Otpočeto je lečenje sa nesteroidnim antireumaticima bez nekog naročitog efekta. Zatim se prešlo na lečenje glukokortikoidima u visokoj dnevnoj dozi (prednisona 60 mg), ali ni tim lečenjem nije postignuta puna klinička remisija. Polovinom 1974. godine javljaju se znaci oboljenja bubrega, biohemijski znaci nefrotskog sindroma. U to vreme je započeto lečenje ciklofosfamidom koje je dovelo do remisije reumatskog oboljenja. Uglavnom su se održavali bolovi u predelu levog kuka, zbog čega je bila primenjena lokalna rendgen terapija. Posle toga je došlo do smirivanja bolova u levom kuku, uz korekciju normalnog položaja tela (javila se konsektivna skolioza). Tokom 1974. godine imao je u nekoliko mahova ulkusne bolove i utvrđen je jatrogeni ulkus na želucu. Od tada, pored pomenute citostatske terapije (ciklofosfamid), lečenje reumatskog oboljenja uglavnom je nastavljeno razređenim injekcijama Synactena 1 mg na 5–8 dana, a pored toga uzimao je male doze Andola. Njegove tegobe u vezi sa oboljenjem zglobova, tokom poslednje dve godine bile su minimalne, uglavnom povremene artralgijske u levom kuku (sekundarna artroza). Arterijska hipertenzija je po prvi put otkrivena marta 1977. godine i dobro je regulisana sa 500 mg metildopa dnevno. Biohemijski znaci nefrotskog sindroma su se održavali, a povremeno se pojavljuju diskretni edemi na potkolenicama zbog kojih je povremeno uzimao diuretik (furosemid). Prilikom hospitalizacije septembra meseca 1977. godine održavala se anemija ($3,1 \times 10^{12}/L$), koju je bolesnik imao od početka bolesti, hipoproteinemija sa hipoalbuminemijom, endogeni kreatinin je iznosio 156 mmol/l, a BUN 12 mmol/l, proteinurija je bila 2,66 g/L. Radiorenoogram je pokazivao obostranu sniženu vaskulnu, produženu sekretornu fazu i naznačenu eliminaciju kontrasta u toku 25 minuta. Tada je bila urađena i i.v. urografija. Nađeno je da su oba bubrega normalnog oblika i veličine, da je lučenje pravovremeno, a kanalni sistem normalan. Radiološki nalaz na plućima i na srcu takođe je bio nor-

malan. Bolesnik je i dalje primao Synacten 1 mg na 7 dana. Andol tbl. 4 gr, Metildopa tbl. 500 mg, Moduretik tbl. 1 svakog trećeg dana i Alopurinol 100 mg dnevno. Pri poslednjoj hospitalizaciji na našoj Klinici, aprila meseca 1978. godine, žalio se na bolove u predelu levog kuka. Na plućima i na srcu nalaz je bio normalan: TA 21,0/13,3 kPa. Jetra i slezina se nisu palpabile. Diskretni edem na obe pokolenice, više ispoljen u distalnoj trećini. Blaga hipotrofija muskulature donjih ekstremiteta. Abdukcija levog kuka veoma ograničena oko 30°, grube krepitacije pri fleksiji oba kolena. Umerena dekstrokonveksna skolioza kičmenog stuba, a na ostalim zglobovima ekstremiteta nije bilo znakova akutnog zapaljenja. Održavala se ubrzana SE 112/145, koju bolesnik ima od početka bolesti, anemija Er $3,11 \times 10^{12}/L$, Hb 8,5 g/L, L. $12,8 \times 10^9/l$. bez naročitih promena u leukocitnoj formuli. Zapažen je znatan porast endogenog kreatinina (300 mmol/l u odnosu na septembar 1977. godine), BUN 15 mmol/L, acidum uricum 638 mmol/L, alkalna fosfataza 200 U/L. Urin specifična težina 1018, belančevine pozitivne, sediment b.o. Ukupne belančevine u krvi 55 g/l, albumini 33 g/l. Izlučivanje belančevina mokraćom 3,0 g/l. Urinokultura je ostala sterilna. U toku lečenja dolazi do porasta arterijske tenzije sa porastom dijastolnog pritiska do 16 kPa. Hipertenzija je dobro reagovala na Aldomet. U isto vreme se javljaju pojačani bolovi u predelu desnog ručja i u tom predelu postoji umerena palpatorna bolna osetljivost i blag otok u istom predelu. Uz to, ima pojačanu malaksalost, gađenje i uznemirenost. Žali se na nagon za povraćanje. U toku hospitalizacije došlo je do pogoršanja i bolesnik postaje adinamičan i uznemiren.

08. maja 1978. godine dolazi do naglog pogoršanja, javlja se muka, gađenje, poremećaj senzorijskih, uznemirenost, agitiranost, uz izrazitu proteinuriju do 8,5 g/l.

Nefrotski sindrom bolesnika je tumačen amiloidozom bubrega nastalom kao komplikacija juvenilnog hroničnog artritisu, koja je pri ovoj hospitalizaciji histološki verifikovana biopsijom gingivalne sluznice i sluznice rektuma.

Konzilijarno je zaključeno da se u bolesnika otpočne sa hemodijalizom. Stanje bolesnika se vrlo brzo popravilo uz redovne hemodijalize. Klinički su se vrlo brzo izgubili znaci uremičnog sindroma, paralelno sa snižavanjem vrednosti ureje snižavao se i kreatinin do gornje granice normalnih vrednosti, a hipertenzija se dobro kontroliše dijalizom i medikamentima, HBsAg negativan. U bolesnika je nastavljeno redovnim ambulantnim hemodijalizama dva puta nedeljno. Na kontrolnim rendgenskim snimcima skeleta nađena je desnostrana skolioza lumbalnog dela kičme, ankiloza levog kuka i radiološke promene na oba radiokarpalna zgloba i karpalnim zglobovima na obe šake, nešto izraženije desno.

Bolesnik je umro decembra meseca 1979. godine u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji sa znacima edema pluća. Urađena je obdukcija i tom prilikom je postmortem patohistološkim nalazom bubrega potvrđena ranije nađena amiloidoza.

DISKUSIJA

Poznato je da, ako se amiloidoza razvija kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, ona retko postaje klinički evidentna kada je trajanje bolesti manje

od dve godine.^{10,11} U jednoj grupi bolesnika prosečno trajanje artritisa bilo je 16 godina pre nego što je amiloidoza bila otkrivena. Amiloidoza u juvenilnom hroničnom artritisu u odraslih do pre oko dve godine je dosta retko opisivana, znatno češće je videna u obolele dece. U jednoj velikoj grupi ovih bolesnika, klinički praćenih do 26 godina, kod 4 % utvrđena je amiloidoza, najčešće 8,2 godine od početka bolesti. Kod 24 % bolesnika dijagnoza je bila postavljena tokom bolesti, a u ostalih posle smrti, obdukcijom. Neposredni uzrok smrti ovih bolesnika bila je terminalna insuficijencija bubrega i jetre.^{13,14}

U jednoj drugoj grupi od 111 obolele dece od juvenilnog hroničnog artritisu, u 5 je utvrđena amiloidoza, a opisan je i jedan slučaj u koga se ona klinički ispoljila prolivom i proteinurijom, kao što je bio i slučaj našeg bolesnika koji je imao proteinuriju do 3 g dnevno i fudroajantne koleriformne prolive (do 25 tečnih stolica dnevno). Kao što je ranije napomenuto, amiloidoza se češće vidi u bolesnika iz Evrope (zaživotno je utvrđena u 1,2–10 % obolelih a na obdukciji i do 47 %), nego u onih u SAD (zaživotno 0,1 %, na obdukciji 13 %). Na ovo ukazuje jedna komparativna analiza obolele dece od juvenilnog hroničnog artritisu u Poljskoj i SAD.^{14,15,16} Takođe je utvrđena značajna razlika u vrednostima inhibitora endotoksina u serumu i antitela protiv E. coli u zdravoj i oboleloj grupi dece iz Poljske i iz SAD-a.

Autori iz ovog zaključuju da rano otkrivanje i lečenje urinarnih infekcija kod ovih bolesnika (kod kojih su one inače češće videne – 13–30 % obolelih), može biti značajan faktor u prevenciji nastajanja amiloidoze.^{17,18} Osim u retkim slučajevima, antimikrobna ili hirurška terapija u bolesnika sa sekundarnom amiloidozom, nastalom kao posledica hroničnih gnojnih procesa, najčešće ne zaustavlja napredovanje taloženja amiloida. Još manje su pozitivna iskustva u lečenju amiloidoze kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva.^{9,10}

B. Ansell je ukazao na povoljan efekt kontinuirane terapije klorambucilom u 2 bolesnika sa amiloidozom u toku juvenilnog hroničnog artritisu (čije je preživljavanje bilo duže u odnosu na bolesnika bez ove terapije). Međutim, broj bolesnika je suviše mali da bi se mogla oceniti vrednost ovog zapažanja. Životna prognoza obolelih od juvenilnog hroničnog artritisu u odraslih je uglavnom dobra. Bolesnik umire u akutnoj fazi, teškog sistemskog oboljenja, ali je to izuzetna retkost. U kasnijem toku bolesti može doći do smrtnog ishoda zbog komplikacija bolesti: infekcije ili amiloidoze, ili zbog komplikacija lečenja akutne insuficijencije nadbubrežnih žlezda, aplazije koštane srži i slično.

ZAKLJUČAK

Juvenilni hronični artritis, sa javljanjem u odraslih, često je zbog svog raznovrsnog početka i nekarakterističnog toka za duže vreme velika dijagnozna dilema. Zbog toga je u toj fazi neophodno isključiti mnoge druge bolesti (infekcije, sepsu, tuberkulozu, maligne skrivene bolesti, leukoze, sistemske bolesti vezivnog tkiva). Često se dugo vremena bolesnici ispituju kao nejasna febrilna stanja, jer se ključni simptomi (artritis, kožne promene, temperatura i drugi) mogu javiti znatno kasnije. Kada se postavi prava dijagnoza i otpočne lečenje, u određenom broja bolesni-

ka javi se kao komplikacija bolesti sekundarna amiloidoza koja još više otežava lečenje obolelog i na kraju u većine bolesnika, pre ili kasnije dovodi do smrti.

Naša dva bolesnika umrla su od generalizovane amiloidoze. U jednog je godinu i po dana posle početka bolesti nastupio nefrotski sindrom, kasnije se javlja bubrežna insuficijencija i smrtni ishod. U drugog bolesnika amiloidoza je nastupila akutno posle pet godina od početka bolesti, koja je bila nepotpuno kontrolisana zlatom, malim dozama prednizona i diklofenaka.

LITERATURA

1. *Ansell BM, Bywaters EGL.* Diagnosis of probable Still's disease and its outcome. *Ann Rheum Dis* 1962; 21:262-3.
2. *Ansell BM, Bywaters EGL.* Rheumatoid arthritis (Still's disease). *Pediatr Clin North Am* 1963; 10:921-39.
3. *Ansell BM.* Chronic arthritis in childhood. *Rheum Dis* 1978; 37:107-20.
4. *Ansell BM.* Juvenile chronic polyarthritis: series 3. *Arthrit Rheum* 1977; 20:176-80.
5. *Ansell BM, Bywaters EGL.* Prognosis in Still's diseases. *Bul Rheum Dis* 1959; 9:189-92.
6. *Ansell BM.* The cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis in Radiological aspects of rheumatoid arthritis, *Experta Medica Foundation, Amsterdam* 1964; 19-22.
7. *Baum J, Gutowska G.* Death in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthrit Rheum* 1977; 20:253-5.
8. *Bland J, Duarte CG.* Rheumatoid arthritis and renal amyloidosis. *Ibid* 1963; 6:262-9.
9. *Budimir M.* Juvenilni hronični artritis. *Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb*, 1985.
10. *Bywaters EGL.* Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:121-33.
11. *Bywaters EGL.* Categorization in medicine: a survey of Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1967; 26:185-9.
12. *Bywaters EGL, Fitzpatrick TK.* Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1971; 23:182-9.
13. *Bywaters EGL, Lawrence JS.* Familial aggregation and twin studies in Still's disease. *Rheumatology* 1969; 2:37-43.
14. *Jajić I.* Klinička reumatologija. *Školska knjiga, Zagreb*, 1981.
15. *JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the ARA.* Current proposed Revision of JRA criteria. *Arthrit Rheum* 1977; 20:195-200.
16. *Konečni J.* Klinička reumatologija. *Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb*, 1984.
17. *Lindgberg IF.* Juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1973; 2:108-10.
18. *Nomeir AM, Turner RA, Watts LE.* Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Arthrit Rheum* 1979; 22:561-4.
19. *Rostropowicz-Denisiewicz K, Maldyk E, Wagner T.* Amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Pol* 1968; 43:311-5.
20. *Rostropowicz-Denisiewicz K, Maldyk E, Romicka A.* Variability of the course of amyloidosis in children with rheumatoid arthritis. *Pediatr Pol* 1974; 49:1225-33.
21. *Smith ME, Ansell BM, Bywaters EGL.* Mortality and prognosis related to the amyloidosis of Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1968; 27:137-45.
22. *Vulkman RB, Fay GI.* Juvenile rheumatoid arthritis with pericardial tamponade in an adult. *Arch Intern Med* 1981; 14:1078-9.

Abstract

AMYLOIDOSIS IN CHRONIC JUVENILE ARTHRITIS IN ADULTS

Ivan Zgradić

Unit of Rheumatology, Specialist Policlinic of the Military Medical Academy, Belgrade

An attempt has been made to present clinical picture of a very rare case of secondary amyloidosis as a complication of chronic juvenile arthritis in adults. Secondary amyloidosis is one of the most severe complications of chronic juvenile arthritis in adults and the most frequent cause of death. Its occurrence varies from below 1 % in the USA and Australia to 18 %

in Poland, while in most European countries it ranges between 7 % and 8 %. On the average, this disease occurs 8-10 years after the onset of arthritis. The first clinical symptoms are abdominal pains, sometimes with diarrhea, pasty edema of the lower leg, hypertension as well as enlarged liver and spleen.

Two clinical cases of secondary amyloidosis are presented. One died of renal failure 4.5 years after the onset of nephrotic syndrome, whereas the other one died of acute secondary amyloidosis occurring 5 years after the onset of the disease which had been unsatisfactorily controlled with gold and low doses of prednisone and dichlophenac.

Key words: amyloidosis, arthritis, juvenile rheumatoid

Received: 1st March, 1989