

MLADA REUMATOLOGIJA / YOUNG RHEUMATOLOGY

CLINICAL ASPECTS, BIOMARKERS AND THERAPEUTIC STRATEGIES IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

KLINIČKI ASPEKTI, BIOMARKERI I TERAPEUTSKE STRATEGIJE KOD PRIMARNOG SJÖGRENOVOG SINDROMA

Alessia Alunno

Rheumatology Unit, University of Perugia, Italy

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease characterised by a chronic lymphocytic inflammatory process mainly affecting exocrine glands. The majority of patients displays signs and symptoms of mucosal dryness, however pSS is also burdened by a wide range of extraglandular manifestations (EAMs). The prevalence of EAMs ranges from 20 to 75% of patients and of these, about 13–15% of patients develop a severe and potentially life-threatening phenotype. Lymphocytic infiltration of the epithelia of organs beyond the exocrine glands can cause interstitial nephritis and obstructive bronchiolitis while immune complex deposition as a result of the ongoing B-cell hyperreactivity can result in extraepithelial manifestations, such as palpable purpura and peripheral neuropathy. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the most severe complication of pSS, it occurs in up to 10% of patients and it dramatically affects the disease prognosis. Recently, great efforts have been made searching for reliable biomarkers able to ameliorate the diagnostic algorithm and the prognostic stratification of pSS patients and ultimately allowing to address some of the unmet needs for the disease. Serological and histological items included in the 2016 classification criteria for pSS showed a prognostic role to identify patients with a more severe disease phenotype but also other features such as cryoglobulinemia, presence of ectopic lymphoid structures and hypergammaglobulinemia proved to be predictors of specific EAMs. Since pSS patients may present highly diverse long-term outcomes, recognizing earlier pSS more aggressive subsets will enable the clinicians to treat them more aggressively, thus preventing adverse outcomes and damage accrual. Historically, the therapeutic approach to pSS relied on expert opinion and data from other connective tissue diseases with a similar clinical picture. Recently, EULAR issued the first set of recommendations in this regard to guide clinicians in the management of pSS. Nowadays, with biologic agents opening new avenues for targeting-specific immune pathways, the need of identifying reliable therapeutic biomarkers has appeared even more important in order to identify tailored targeted treatments and ultimately improve the quality of life of people with pSS.

Keywords: primary Sjögren's syndrome, biomarkers, extraglandular manifestations, lymphoma
Ključne riječi: primarni Sjögrenov sindrom, biomarkeri, ekstraglandularne manifestacije, limfom

KLINIČKE MANIFESTACIJE REUMATSKE POLIMIJALGIJE

– ISKUSTVO JEDNOGA CENTRA

CLINICAL MANIFESTATIONS OF POLYMYALGIA RHEUMATICA

– SINGLE CENTRE EXPERIENCE

Marin Petrić, Daniela Marasović Krstulović, Mislav Radić, Katarina Borić, Ivona Božić, Dijana Perković

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinički bolnički centar Split

Uvod: Reumatska polimijalgija (PMR) je kronična upalna reumatska bolest koja se najčešće prezentira bolovima i ukočenosti u mišićima ramenog obruča, vrata i kukova. U pojedinim bolesnika dolazi do razvoja gigantocelularnog arteritisa (GCA). Cilj ovoga istraživanja je prikazati kliničke karakteristike bolesnika kojima je dijagnosticirana PMR u razdoblju od početka 2015. godine do srpnja 2020. godine na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.

Ispitanici i metode: Pregledana je dostupna medicinska dokumentacija Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split, te su u istraživanje uključeni bolesnici kojima je dijagnosticirana PMR prema EULAR/ACR klasifikacijskim kriterijima iz 2012. godine.

Rezultati: U razdoblju od početka 2015. godine do srpnja 2020. godine ukupno je dijagnosticirano 49 pacijenata sa PMR. Prosjek dobi je 77 godina, a prevladavaju osobe ženskog spola (67.35%). PMR se manifestirala poliartralgijskim u 91.84% pacijenata, febrilitetom u 28.57% i glavoboljama u 18.37%. U 6 pacijenata (12.24%) je naknadno dijagnosticiran gigantocelularni arteritis (GCA). Najčešći pridruženi komorbiditeti su arterijska hipertenzija (73.47%), šećerna bolest tip 2 (38.78%), različita srčana oboljenja poput ishemijske ili dilatativne kardiomiopatije (36.73%) i osteoporoza (16.33%). Maligne bolesti su zabilježene u 7 pacijenata (14.29%), u pet bolesnika je maligna bolest otkrivena prije nego je postavljena dijagnoza PMR, a u dvoje je dijagnosticirana nedugo nakon PMR. Liječenje glukokortikoidima (GC) je provedeno u svih bolesnika, te je kod 45 (91.84%) postignuta remisija bolesti. Samo u dva bolesnika (4.08%) nije postignuta remisija bolesti zbog nedavno postavljene dijagnoze, a u još dva (4.08%) je u peroidu praćenja zabilježen relaps bolesti. Od bolesti modificirajućih lijekova korišteni su antimalarici u 20.41% bolesnika, metotreksat u 14.29% i azatioprin u 2.04%.

Zaključak: PMR je bolest koja se javlja u starijoj životnoj dobi i uspješno se liječi GC. Najčešća klinička prezentacija u naših bolesnika očekivano je bila bol u zglobovima, dok je najčešći komorbiditet bila arterijska hipertenzije. Nije potvrđeno da je PMR paraneoplastična bolest što se poklapa sa podacima dostupnim iz literature.

Ključne riječi: glukokortikoidi, komorbiditeti, reumatska polimijalgija, upalne reumatske bolesti

Keywords: glucocorticoids, comorbidities, polymyalgia rheumatica, inflammatory rheumatic diseases

PREDVIĐANJE ISHODA BOLESTI U HENOCH-SCHÖNLEINOVOM PURPURNOM NEFRITISU – PILOT STUDIJA RADNE SKUPINE ZA VASKULITIS EUROPSKOG DRUŠTVA ZA PEDIJATRIJSKU REUMATOLOGIJU **PREDICTING DISEASE OUTCOME IN HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA NEPHRITIS – PILOT STUDY OF THE PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY VASCULITIS WORKING PARTY**

Nastasia Kifer¹, Martina Held¹, Mario Šestan¹, Marijana Ćorić¹, Stela Bulimbašić¹, Teresa Giani², Neil Martin³, Saša Sršen⁴, Ana Gudelj Gračanin⁵, Domagoj Kifer⁶, Merav Heshin⁷, Angelo Ravelli⁸, Rolando Cimaz⁹, Seza Ozen¹⁰, Alenka Gagro¹¹, Marijan Frković¹, Marija Jelušić¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Ospedale Pediatrico Meyer, Firenca, Italija

³Royal Hospital for Children, Glasgow, Ujedinjeno Kraljevstvo

⁴Klinički bolnički centar Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

⁵Klinička bolnica Dubrava, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁶Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁷Dana Dwek Children's Hospital, Tel Aviv, Izrael

⁸Zavod za reumatologiju, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italija

⁹L'Unità Operativa Complessa di Reumatologia Pediatrica, Università degli Studi di Milano, Milano, Italija

¹⁰Zavod za pedijatrijsku reumatologiju, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turska

¹¹Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

Uvod: Henoch-Schönleinov purpurni nefritis (HSPN) najvažniji je uzrok pobola i smrtnosti u ovom najčešćem dječjem vaskulitisu. Postoji nekoliko histoloških klasifikacija HSPN-a, ali nije poznato koja je najbolje povezana s ishodom bolesti. Cilj je rada usporediti četiri najčešće histološke klasifikacije za HSPN, odrediti koja najbolje predviđa ishod te utvrditi povezanost pojedinih histoloških varijabli s ishodom bolesti.

Ispitanici i metode: Presječna studija uključila je 72 bolesnika s HSPN-om. Biopsije bubrega analizirane su prema četiri dostupne histološke klasifikacije: ISKDC-ova (engl. International Study of Kidney Disease in Children), Oxfordska, Haasova te modificirana semikvantitativna klasifikacija Koskele i sur. (engl. Modified Semiquantitative Classification – SQC). Klinički ishod definiran je kroz četiri kategorije prema modificiranoj Counahanovoj klasifikaciji. Linearni odnosi između ishoda i histološke klasifikacije analizirani su metodom ordinalne regresije koristeći prvi red polinomnih ortogonalnih kontrasta.

Rezultati: Najboljom se pokazala SQC-ova klasifikacija koja je smanjila devijaciju (modelom predviđene vrijednosti ishoda u odnosu na stvarnu vrijednost ishoda) za 9,5% ($X_{21} = 13,89$, $p < 0,001$), nakon nje Oxfordska sa smanjenjem devijacije za 8,0% ($X_{21} = 11,76$, $p = 0,001$), zatim ISKDC-ova sa smanjenjem devijacije za 3,3%

($X_{21} = 4,89$, $p = 0,027$), a najlošijom se pokazala Haasova klasifikacija sa smanjenjem devijacije za 2,1% ($X_{21} = 3,06$, $p = 0,080$). Uočeno je da porast vrijednosti intersticijske fibroze ($t_{66} = 3,23$, $p = 0,002$), tubularne atrofije ($t_{66} = 2,94$, $p = 0,005$) i tubularne dilatacije ($t_{66} = 2,40$, $p = 0,019$) u SQC-ovoj klasifikaciji te endokapilarne hipercelularnosti ($t_{66} = 3,14$, $p = 0,003$) i polumjeseca ($t_{66} = 2,07$, $p = 0,043$) u Oxfordskoj klasifikaciji pogoršava ishod bolesti.

Zaključak: Pilot studija pokazala je da SQC-ova klasifikacija ima najbolju povezanost s lošim ishodom HSPN-a. Iako se smatralo da su polumjeseci u biopstatima bubrega najvažniji pokazatelj ishoda, ovo istraživanje sugerira da bi tubulointersticijske promjene mogle biti važnije u predviđanju lošeg ishoda. Tubulointersticijske promjene u HSPN-u trebaju se dalje istraživati kako bi se ustanovilo imaju li bolju prediktivnu vrijednost u ishodu bolesti i prema tome ih ugraditi u postojeće ili nove klasifikacije.

Potpora: Projekt Hrvatske zaklade za znanost, IP-2019-04-8822

Ključne riječi: Henoch-Schönlein purpura nefritis, IgA vaskulitis, biopsija bubrega, klasifikacije

Keywords: Henoch-Schönlein purpura nephritis, IgA vasculitis, renal biopsy, classifications

PROSTORNA ANALIZA IGA VASKULITISA PRIMJENOM GEOSTATISTIKE SPATIAL ANALYSIS OF IGA VASCULITIS USING GEOSTATISTICS

Matej Šapina¹, Marijan Frković², Mario Šestan², Saša Sršen³, Aleksandar Ovuka⁴, Mateja Batnožić Varga⁵,
Nastasia Kifer², Martina Held², Karolina Kramarić¹, Dario Brdarić^{1,6}, Krešimir Milas⁵, Alenka Gagro⁷, Marija Jelušić²

¹Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku i Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta u Osijeku

²Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Klinički bolnički centar Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

⁴Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

⁵Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

⁶Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije

⁷Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

Uvod: Henoch Schönleinova purpura ili IgA vaskulitis (IgAV) najčešći je vaskulitis dječje dobi. Iako etiologija bolesti i dalje nije poznata, čini se da u nastanku sudjeluju geni i okoliš. Dosadašnje prostorne analize uglavnom su korištene u promatranju širenja zaraznih bolesti, međutim novija istraživanja pokazuju i obećavajuću primjenu kod nezaraznih bolesti u koje ubrajamo i reumatske bolesti. Cilj ovog rada jest opisati incidenciju i prostornu raspodjelu raširenosti IgAV-a te istražiti mogu li se geoprostorni analitički modeli primijeniti i na neku reumatsku bolest.

Ispitanici i metode: Prikupljeni su podaci o bolesnicima iz pet tercijarnih centara u Hrvatskoj u razdoblju od 2009. do 2019. godine. Prosječna godišnja incidencija IgAVa izračunata je prema podacima o broju stanovnika iz 2011. godine. Izrađena je koropleta karta za promatranje prostorne raspodjele i interpolaciju koristeći prostorno-empirijsko Bayesijansko zaglađivanje. Postojanje lokalne prostorne autokorelacije procijenjeno je Moranovim I koeficijentom, a značajnost ispitana pomoću parametara lokalnih pokazatelja prostornog povezivanja.

Rezultati: Uključeno je 596 pacijenata, 52,52% muškog i 47,48% ženskog spola prosječne dobi od 6,42 (4,42 – 8,84) godine. Procijenjena prosječna godišnja incidencija IgAV-a bila je 7,47 na 100 000 djece s 95%-tnim intervalom pouzdanosti između 6,88 i 8,98. Primarni podaci očekivano su pokazali da najveći broj slučajeva dolazi iz gradova s većim brojem stanovnika. Međutim, Bayesijanskom metodom pokazalo se da je prosječna godišnja incidencija IgAV-a zapravo grupirana oko velikih gradova. Dobiveni Moranov koeficijent bio je 0,493, što ukazuje na značajnu pozitivnu prostornu autokorelaciju IgAV-a. Izdvojene su tri statistički značajne grupacije: dvije u mediteranskom i jedna u kontinentalnom dijelu Hrvatske. Naknadno su ta mjesta definirana kao žarišta s većom incidencijom od ostalih mjesta jer je procijenjena prosječna godišnja incidencija IgAV-a tamo bila više od 13 oboljelih na 100 000 djece.

Zaključak: Ovo istraživanje pokazalo je da postoji prostorno grupiranje incidencije IgAV-a. Međutim, potrebne su daljnje geostatističke analize kako bi se procijenila značajnost stvaranja takvih vremensko-prostornih grupacija kod nezaraznih bolesti, uključivo i reumatskih.

Potpora: Projekt Hrvatske zaklade za znanost, IP-2019-04-8822

Ključne riječi: IgA vaskulitis, djeca, geostatistika

Keywords: IgA vasculitis, children, geostatistics

MCP-1 U PSORIJATIČNOM SPONDILOARTRITISU KORELIRA SA SASTAVNICAMA BOLESNIKOVA FUNKCIONALNOGA STATUSA

MCP-1 IN PSORIATIC SPONDILOARTHRITIS CORRELATES WITH COMPONENTS OF PATIENT FUNCTIONAL STATUS

Iva Uravić Bursać¹, Vedrana Drvar², Gordana Laškarin^{1,3}, Ana Lanča Bastiančić¹, Antonija Ružić Baršić¹, Viktor Peršić¹, Tatjana Kehler¹

¹Specijalna bolnica "Thalassotherapie – Opatija"

²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka

³Zavod za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet, Sveučilišta u Rijeci

Uvod: MCP-1 (od engl. Monocyte Chemoattractant Protein-1) je kemokin koji je izražen lokalno u koži i prisutan u plazmi bolesnika s psorijazom u većoj koncentraciji nego u zdravih ispitanika. Povećana koncentracija MCP-1 u serumu bolesnika s psorijatičnim spondiloartritisom (PsA) može ih razlikovati od bolesnika s osteoartritisom. Cilj ovog rada je bilo utvrditi međuodnos MCP-1 i aktivnost bolesti PsA.

Bolesnici i metode: bolesnici s PsA koji se kontroliraju i liječe u reumatološkoj ambulanti Specijalne bolnice „Thalssotherapie-Opatija“, Opatija (N 48) potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju i donirali serum nakon reumatološkog pregleda s određivanjem aktivnosti bolesti i analize rutinskih laboratorijskih parametara. ELISA metodom odredili smo MCP-1 u serumu bolesnika s PsA i usporedili sa sedimentacijom i C-reaktivnim proteinom, parametrima aktivnosti bolesti (brojem bolnih i otečenih zglobova, jačinom boli procjenjenoj od strane bolesnika (1–100 mm), jutarnjom zakočenosti te parametrima, koji ulaze u procjenu BASDAI (od engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) i BASFI (od engl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Rezultati: Koncentracija MCP-1 nije korelirala sa sedimentacijom eritrocita, Creaktivnim proteinom, brojem bolnih i otečenih zglobova, jačinom boli procjenjenom od strane bolesnika, jutarnjom zakočenosti šaka, BASDAI indeksom, niti njegovim komponentama. MCP-1 nije korelirao s BASDAI indeksom, ali je statistički značajno korelirao s teškoćama bolesnika prilikom ustajanja sa stolice bez rukohvata i pomoći, prilikom ustajanja iz ležećeg položaja, stajanjem bez potpore kroz 10 minuta, i obavljanja fizički zahtjevnih aktivnosti.

Zaključak: Pozitivna korelacija koncentracije MCP-1 u serumu i jačine pojedinih poteškoća, koji imaju bolesnici s PsA, upućuje na uključenost MCP-1 u imunopatofiziologiju upalnog procesa, pogotovo u aksijalnom skeletu. Sveučilište u Rijeci podržalo je istraživanje financijskim potporama br. Uni-ri-biomed-18-110 i br. Uni-ri-biomed-18-160.

Ključne riječi: MCP-1, psorijatični spondiloartritis, BASDAI, BASFI

Keywords: MCP-1, psoriatic spondiloarthritis, BASDAI, BASFI

POJAVA NON-HODGKIN LIMFOMA U BOLESNIKA S PRIMARNIM SJÖGRENOMIM SINDROMOM: RETROSPEKTIVNA, KOHORTNA STUDIJA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU ZAGREB

OCCURENCE OF NON-HODGKIN LYMPHOMA IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN SYNDROME: A RETROSPECTIVE, COHORT STUDY CONDUCTED IN CLINICAL HOSPITAL CENTER ZAGREB

Matea Martinić¹, Miroslav Mayer², Mirna Reihl Crnogaj³, Branimir Anić²

¹Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb

³Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar

Uvod: Primarni je Sjögrenov sindrom (pSS) autoimuna, multi-organska bolest koja se u prvom redu očituje osjećajem suhoće usta i očiju zbog kronične upale žlijezda slinovnica, odnosno suznih žlijezda. Razvoj non-Hodgkinovog limfoma (NHL) smatra se jednim od najtežih komplikacija bolesti. Poznato je da u usporedbi s općom populacijom, bolesnici sa pSS-om imaju povećan rizik od razvoja NHL-a. S obzirom na činjenicu da u Republici Hrvatskoj (RH) još nema objavljenih epidemioloških podataka o učestalosti NHL-a u osoba sa pSS-om, cilj ovog

istraživanja bio je odrediti stopu incidencije NHL-a kod bolesnika sa pSS-om liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb) i ustanoviti oboljevaju li ti bolesnici od NHL-a više od opće populacije RH.

Ispitanici i metode: Pregledani su medicinski kartoni bolesnika liječenih u KBC Zagreb sa šifrom dijagnoze M35.0 u razdoblju 2013. do 2017. godine. Zatim, kako bi se pronašli bolesnici sa pSS-om i NHL-om, podatci su se dodatno usporedili s elektroničkim medicinskim zapisima bolesnika sa šiframa dijagnoza od C81 do C96. U studiju su uključene 92 osobe koje su ispunjavale zajedničke klasifikacijske kriterije za pSS Američkog reumatološkog društva i Europske lige protiv reumatizma iz 2016. godine.

Rezultati: Prosjek godina praćenja pacijenata sa pSjS-om iznosio je 13 godina. Od NHL-a su oboljele 3 bolesnice, dvije u dobi od 44 godine, a jedna u dobi od 49 godina, dok nitko u skupini muškaraca sa pSS-om nije obolio od NHL-a. Ukupna stopa incidencije NHL-a iznosila je 334 na 100000 bolesnik-godina. Nakon provedene neizravne standardizacije prema stopi incidencije NHL-a u općoj populaciji RH, standardizirani omjer incidencija iznosio je 17,6. Naknadnom pretragom medicinskih kartona zaključno s 2020. godinom, preliminarno je pronađeno još 83 bolesnika s dijagnozom pSS-a, od kojih su jedna bolesnica i jedan bolesnik oboljeli od NHL-a.

Zaključak: Velika stopa incidencije NHL-a u populaciji osoba sa pSS-om liječenih u KBC-u Zagreb te podatak o njegovoj 17 puta većoj pojavnosti od one u općoj populaciji Hrvatske važni su za sve liječnike uključene u praćenje ovih bolesnika.

Ključne riječi: primarni Sjögrenov sindrom, non-Hodgkin limfom

Keywords: primary Sjögren's syndrome, non-Hodgkin lymphoma