

## GLAVNA TEMA KONGRESA / THE MAIN TOPIC OF THE CONGRESS

### AUTOINFLAMMATORY DISEASES

Marco Gattorno

Center for Autoinflammatory Diseases and Immunodeficiencies, “G. Gaslini” Institute, Genova, Italy

Due to their genetic nature, most of AID has an early onset, ranging from the first hours to the first decade of life. Only a limited number of patients experience disease onset during adulthood. However, due to the extreme rarity of most of these disorders a delay of diagnosis is usually observed.

Some of them are characterized by recurrent flares of systemic inflammation presenting as sudden fever episodes associated with a dramatic elevation of acute phase reactants and with a number of clinical manifestations, such as rash, serositis (peritonitis, pleuritis), lymphadenopathy, arthritis. Familial Mediterranean Fever (FMF, MIM 249100), Mevalonate-kinase deficiency (MKD, MIM 260920), and Tumour necrosis factor (TNF) Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS, MIM 142680) are the three monogenic disorders gathered under the term of *hereditary recurrent fevers*.

In other disorders, systemic inflammation is dominated by a characteristic urticarial rash that may be associated with a number of other clinical manifestations. Familiar Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS, MIM 120100), Muckle-Wells Syndrome (MWS, MIM 191900) and Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome (CINCA, MIM 607115) represent the clinical spectrum associated to gain-of-function mutations of a gene named *NLRP3* coding for a protein called Cryopyrin. Cryopyrin is crucial for the activation and secretion of the active form of one of the most potent pro-inflammatory cytokines, interleukin (IL)-1 $\beta$ . These disorders are also gathered under the term of *cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)*. A clinical phenotype similar to that observed in Familiar Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS2) has been observed also in patients carrying mutation of *NLRP12* gene.

Other disorders are characterized by the appearance of typical granulomatous formations (*granulomatous disorders*). Blau's syndrome (MIM 186580), includes noncaseating granulomatous inflammation affecting the joint, skin, and uveal tract and is associated with mutations of the NACHT domain of the gene *CARD15* (or *NOD2*). Finally, other very rare disorders are dominated by the presence of sterile pyogen abscesses prevalently affecting skin, joints and bones (*pyogenic disorders*). This include the Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (PAPA) syndrome (MIM 604416) associated to mutations of the CD2-binding protein 1 (*CD2BP1*) gene. Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA) is the more recently identified autosomal recessive autoinflammatory syndrome. It is characterized by very severe systemic inflammation that begins around birth with multifocal osteomyelitis, periostitis, and pustulosis.

The *deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2)* is a new autoinflammatory disease characterised by an early onset vasculopathy with livedoid skin rash associated to systemic manifestations, CNS involvement and mild immunodeficiency. This condition is secondary to autosomal recessive mutations of *CECR1* (Cat Eye Syndrome Chromosome Region 1) gene, mapped to chromosome 22q11.1, that encodes for the enzymatic protein adenosine deaminase 2 (ADA2). The disease is characterized by a wide spectrum of severity. Chronic or recurrent systemic inflammation with fever, elevation of acute phase reactants and skin manifestations (mainly represented by livedo reticularis) is the typical clinical picture. Anti-TNF drugs are those associated to a good clinical response. *Type I interferonopathies*, are a clinically heterogenic group of Mendelian diseases with a constitutive activation of type I IFN pathway. This group involves also monogenic forms of SLE and other severe multisystemic inflammatory conditions such as Proteasome Associated Autoinflammatory Syndromes (PRAAS) and stimulator of IFN genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). The use of drugs able to down-modulate the type IFN intracellular pathway, such as the JAK inhibitors, has shown very promising results in patients with PRAAS and SAVI.

**Keywords:** autoinflammatory diseases, immunodeficiency

**Conflict of interest statement:** The authors declare no conflict of interest.

## PIRINOPATIJE I OSTALE INFLAMASOMOPATIJE

Marijan Frković, Marija Jelušić

*Referentni centar za dječju i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Sistemske autoinflamatorne bolesti (SAIDs, engl. systemic autoinflammatory diseases) predstavljaju heterogenu skupinu većinom monogenских poremećaja, uzrokovanih mutacijama gena uključenih u kontrolu upalnih mehanizama. Obilježene su neprimjerenom aktivacijom prirodnog imunološkog sustava i razvojem sterilne upale. S obzirom na patogenetski mehanizam dijele se na: inflamomasopatije, poremećaje NF- $\kappa$ B signalnog puta, poremećaje citokinske signalizacije i interferinopatije.

Inflamasi su citoplazmatski proteinski kompleksi koji se formiraju promjenom konformacije njihovih središnjih nukleacijskih proteina u odgovoru na različite štetne podražaje i koji aktivacijom kaspaze 1 pokreću produkciju proupalnih citokina IL-1 $\beta$  i IL-18. Inflamomasopatije nastaju zbog mutacija gena za nukleacijske proteine inflamasi ili molekule koje kontroliraju njihovu aktivaciju. Njihova klinička prezentacija odražava tip i težinu genetskog defekta, ali i staničnu distribuciju određenog tipa inflamasi. Tako će na primjer mutacije u genima za pirin i kriopirin, koji su široko rasprostranjeni u staničnim linijama prirodnog imunološkog sustava, rezultirati upalnim promjenama različitih tkiva i organa, mutacije vezane uz NLRC4 inflamasi prisutan u staničnim linijama probavne cijevi, dominantno upalnim promjenama debelog crijeva, a mutacije vezane uz NLRP1 inflamasi eksprimiran u koži, dominantno različitim kožnom patologijom.

Ogledni primjer pirinopatije je najčešća i prva prepoznata SAIDs – obiteljska mediteranska vrućica. Znatno su rjeđi manjak mevalonat kinaze, PAPA (piogeni artritis, pyoderma gangrenosum, akne), PASH (pyoderma gangrenosum, akne, hidradenitis suppurativa), PAMI (PSTPIP1 mijeloid vezana inflamatorna proteinemija) te PFIT (ponavljajuća vrućica s imunodeficijencijom i trombocitopenijom) sindrom. Ostale inflamomasopatije rezultat su poremećaja aktivacije kriopirina, NLRC4, NLRP12 i NLRP1 inflamasi te manjka IL-1 antagonist.

Suvremene genetske metode omogućuju kontinuirano prepoznavanje novih monogenских SAIDs čiji molekularni mehanizmi olakšavaju razumijevanje patogeneze poligenских SAIDs te utiru put novim terapijskim opcijama. Heterogenost poremećaja zahtjeva kontinuiranu edukaciju i suradnju liječnika različitih profila s ciljem ranog postavljanja sumnje, odabira adekvatnih dijagnostičkih procedura te brzog postavljanja dijagnoze i početka liječenja.

**Ključne riječi:** sistemske autoinflamatorne bolesti, inflamasi, pirin, obiteljska mediteranska vrućica

**Izjava o sukobu interesa:** Nema sukoba interesa

## OBITELJSKA MEDITERANSKA VRUĆICA I AUTOINFLAMACIJA S NEUTROFILNOM DERMATOZOM POVEZANA S PIRINOM

Marko Barešić

*Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb*

Obiteljska mediteranska vrućica (eng. Familial Mediterranean Fever – FMF) je najčešća monogenska autoinflamatorna bolest, kojoj je 1997. otkrivena mutacija gena na 16. kromosomu (MEFV) koji kodira pirin. Pirin je sastavni dio signalnog kompleksa pirinskog inflamasi, dijela urođene imunosti. Homozigotna ili heterozigotna mutacija u genu MEFV (najčešće u egzonu 10) je dovoljna da pokrene pretjeranu aktivaciju pirinskog inflamasi što dovodi do upalnog zbivanja. Najčešći simptom FMF-a je povišena tjelesna temperatura uz zahvaćanje seroznih ovojnica tijela (peritoneuma, pleure, perikarda) što se očituje kao bolovi u abdomenu i prsnom košu. Također mogu biti zahvaćeni i zglobovi u vidu artralgijske i monoartritisne te koža u vidu eritematoznog osipa. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, najčešće javlja u djetinjstvu s periodičnim epizodama febriliteta, no zabilježena je i kod odrasle populacije. Bolest ima najveću incidenciju i prevalenciju u Sredozemlju i Bliskom istoku. Prodromalni simptomi se nalaze u oko 50% oboljelih. U laboratorijskim nalazima prate se povišeni parametri akutne upale (SE i CRP), leukocitoza, i trombocitoza. U liječenju se koristi kolhicin, biljni alkaloid koji dovodi do disrupcije tubulina i posljedične modulacije urođene imunosti i gašenja brojnih upalnih puteva. U obzir dolaze i citokinski blokatori interleukina 1 i interleukina 6. Najteža komplikacija neliječene bolesti je sekundarna amiloidoza s oštećenjem organa (najčešće bubrega).

Autoinflamacija s neutrofilnom dermatozom povezana s pirinom (eng. Pysin associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis – PAAND) je monogenska autoinflamatorna bolest sličnih kliničkih i laboratorijskih

simptoma kao i FMF. PAAND je kao entitet opisan 2016. godine te za razliku od FMF-a u pozadini ima utvrđenu izolirana mutacija gena MEFV (p.S242R) i nasljeđuje se autosomno dominantno na 50% potomaka oboljelog bolesnika. Kliničke manifestacije bolesti uključuju epizodne febrilitete, mijalgije/miozitis, artralgijske, opće konstitucionalne simptome i sterilne kožne apscese. Unutar kožnih apscesa nalaze se predominantno neutrofilni, stanice urođene imunosti, odgovorne za proupalno djelovanjem. Laboratorijski nalazi slični su kao i kod FMF i uključuju povišene parametre akutne upale (SE i CRP). U liječenju se također koristi kolhicin te u slučaju neučinkovitosti i citokinski inhibitori interleukina 1.

**Ključne riječi:** autoinflamatorne bolesti, FMF, PAAND, MEFV

**Izjava o sukobu interesa:** Nema sukoba interesa

## KRIOPIRINSKI SINDROM PERIODIČNE VRUĆICE

Joško Mitrović

*Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju,*

*Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava*

Kriopirinski sindrom periodične vrućice (kriopirinopatije) obuhvaća tri stanja koja se danas smatraju istom bolesti s različitim stupnjevima težine: obiteljski autoinflamatorni sindrom na hladnoću, Muckle-Wellsov sindrom i multisustavna upalna bolest s početkom u novorođenačkoj dobi ili kronični dječji neurološki, kožni i artikularni sindrom. Radi se o vrlo rijetkim sindromima koji se nasljeđuju autosomno dominantno i njihov nastanak je povezan s mutacijom NLRP3 gena na kromosomu 1q44, koji kodira kriopirin kao važnu komponentu inflamiasoma.

Mutacija NLRP3 uzrokuje nastanak promijenjenog kriopirina što dovodi do povećane aktivnosti inflamiasoma i posljedično do pojačanog lučenja upalnih citokina, prvenstveno interleukina (IL) 1 odnosno IL-1 b. Za naglasiti je da se kod određenog broja bolesnika mutacija ne može dokazati standardnim genetičkim testiranjem. Klinička obilježja vezana su za sustavni upalni proces koji se javlja periodično, najčešće praćeno s vrućicom, a u laboratorijskim nalazima prisutne su povišene vrijednosti upalnih biljega, prvenstveno C reaktivnog proteina i serumskog amiloida A.

Dodatno, uz visoke upalne biljege, za postavljanje dijagnoze kriopirinopatija potrebno je prisustvo dva ili više tipičnih kliničkih obilježja: urtikarijalni osip, pogoršanje simptoma i znakova bolesti povezano izlaganjem hladnoći ili stresu, senzorneuralni gubitak sluha, mišično-koštani simptomi, kronični aseptički meningitis, koštane abnormalnosti. Liječenje kriopirinopatija zasniva se na primjeni inhibitora IL-1 (anakinra, rinalcept) i IL-1b (canakinumab). Postoje podaci o manjem broju bolesnika liječenih talidomidom i inhibitorom receptora IL-6 (tocilizumab). Primjena bioloških lijekova uz dobru kontrolu simptoma bolesti, značajno je pridonijela u sprječavanju razvoja amiloidoze, terminalnog bubrežnog zatajenja i smrtnih ishoda.

**Ključne riječi:** inflamiasomi, vrućica, interleukini

**Izjava o sukobu interesa:** Nema sukoba interesa

## INTERFERONOPATIJE I MONOGENSKI VASKULITISI

Mario Šestan, Marija Jelušić

*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb*

**Uvod.** Interferonopatije jesu novije definirana i prepoznata skupina nasljednih autoinflamatornih poremećaja zahvaljujući značajnom napretku u metodama sekvenciranja gena, što je omogućilo značajan pomak u njihovoj fenotipskoj i genotipskoj raščlambi. Obilježje ovih bolesti jest disregulacija u signalnom putu interferona tipa I, što dovodi do njegove konstitutivne prekomjerne aktivacije ili pak nedostatne regulacije negativnih mehanizama njegove aktivacije. Ispitanici i metode. Cilj je ovog predavanja povećati svjesnost o ovoj skupini bolesti koje predstavljaju izazov jer, unatoč rijetkosti pojavljivanja, ulaze u obveznu diferencijalnu dijagnozu najčešćih reumatoloških i imunoloških poremećaja dječje dobi.

**Rezultati.** U ovoj rastućoj skupini rijetkih bolesti najčešće su kronična atipična neutrofilna dermatitoza s lipodistrofijom i povišenom temperaturom/autoinflamatorni sindrom povezan s proteasomom (CANDLE/PRAAS), vaskulopatija povezana sa stimulatorom interferonskih gena s početkom u djetinjstvu (SAVI) i Aicardi-Goutièresov sindrom (AGS). Radi se o klinički heterogenoj skupini poremećaja, ali neka osebujna klinička obilježja trebaju pobuditi sumnju na moguće postojanje nekog od njih, kao što su rani početak kalcifikacije bazalnih ganglija, uz epilepsiju i psihomotornu retardaciju, rani nekrotizirajući vaskulitis odnosno pojava kožne vaskulo-

patije s lezijama nalik ozeblinama, promjenama po tipu livedo retikularis i panikulitisa s ili bez lipodistrofije, intersticijska bolest pluća. Ponekad se te bolesti mogu manifestirati sa značajkama sličnim vaskulitisu uzrokujući fenotip koji često oponaša dobro poznati vaskulitis – nodozni poliarteritis (PAN). Nedostatak adenozin deaminaze 2 (DADA2), CANDLE, SAVI i haploinsuficijencija A20 nedavno su definirani monogeniski vaskulitisi.

**Zaključak.** Interferonopatije tipa I predstavljaju novu skupinu autoinflamatornih poremećaja. Kliničari moraju biti svjesni kliničkih signala poremećaja u putu interferona tipa I kako bi posumnjali na njih i ispravno usmjerili dijagnostičku obradu. U slučaju PAN-a koji je refraktoran na terapiju treba uzeti dobru anamnezu o mogućem početku simptoma u dječjoj dobi te posumnjati na nedostatak DADA2. Zahvaljujući sekvenciranju sljedeće generacije mnogi neodređeni autoinflamatorni sindromi često mogu poprimiti genski i klinički identitet, nudeći ovim bolesnicima nadu u nove terapijske opcije.

**Ključne riječi:** interferonopatije, monogeniski vaskulitisi, SAVI, DADA2, autoinflamatorne bolesti

**Izjava o sukobu interesa:** Nema sukoba interesa

## BEHÇETOVA BOLEST

Dijana Perković

*Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split; Medicinski fakultet Split*

**Uvod.** Behçetova bolest (BD) je kronična sistemska upalna bolest obilježena promjenama kože, sluznice i očiju. BD dijeli određene zajedničke fenotipske osobine s drugim autoimunim i autoinflamatornim bolestima te spondiloartropatijama. Multifaktorijalne je etiologije koja uključuje međudjelovanje genetskih, okolišnih i infektivnih čimbenika. Bolesnici s BD su često nositelji HLA B51 (5). Okidač nastanka bolesti u genetski predisponiranih osoba su određeni okolišni i infektivni čimbenici.

Geografska distribucija bolesti poklapa se s povijesnim "Putem svile", pa otuda i naziv „Bolest Puta svile“. Najviše oboljelih je u zemljama Dalekog istoka i u Mediteranskom bazenu. Prevalencija BD je 17–42 / 10 000 u Turskoj, 2,1– 420 / 100 000 u azijskim i sjevernoafričkim zemljama te 0,3–7,5 / 100 000 u zapadnoj Europi i SAD-u. Klinička slika bolesti se očituje klasičnim trijasom simptoma koji uključuju ponavljajuće aftozne ulceracije usne šupljine i genitalija te uveitise. No, česte su kožne lezije kao što su nodozni eritem i papulopustulozne promjene te artritis i tromboflebitis. U dijela bolesnika može biti zahvaćen probavni, središnji živčani sustav i srce. BD ima kronični tijek s razdobljima aktivne bolesti i remisije. Muški spol i početak u mlađoj životnoj dobi su povezani težim oblikom bolesti. Liječenje ovisi o zahvaćenom organu/ima, težini i trajanju simptoma, učestalosti napada, spolu i dobi bolesnika. Osnovni cilj liječenja je brzo suzbijanje simptoma i sprječavanje novih ataka bolesti kako bi se izbjeglo nepovratno oštećenje organa. Od lijekova koji se primjenjuju u liječenju BD je kolhicin, posebice u mukokutanim lezijama i artritisu te apremilast. Od ostalih terapijskih opcija često se primjenjuje azatioprin, potom ciklosporin, interferon (IFN)- $\alpha$  i inhibitori čimbenika nekroze tumora (TNF)- $\alpha$  u bolesnika s neadekvatnom kontrolom bolesti. Sistemska glukokortikoida se primjenjuju u bolesnika s akutnom težom kliničkom slikom bolesti, a u pojedinim indikacijama kao što je zahvaćenost središnjeg živčanog sustava daju se u pulsnom dozama. **Zaključak.** BD je sistemska upalna bolest koja zahvaća brojne organske sustave. Stoga, da bi se poboljšao ishod bolesnika neophodno je redovito praćenje, adekvatno liječenje te multidisciplinarni pristup u zbrinjavanju ovih bolesnika.

**Ključne riječi:** Behçet-ova bolest, HLA B51(5), klinička slika, liječenje

**Izjava o sukobu interesa:** Nema sukoba interesa

## AUTOINFLAMATORNE BOLESTI KOSTIJU

Porin Perić

*Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Autoinflamatorne bolesti kostiju, kao vrsta autoupalnih bolesti, obilježene su nespecifičnom upalnom reakcijom koja se aktivira bez poznatog inicijatora. Smatra se da dolazi do aktivacije nespecifičnog imunološkog sustava, ali patogeneza bolesti još uvijek nije sasvim razjašnjena. Upalna reakcija može biti praćena febrilitetom i povišenim laboratorijskim pokazateljima upale, dok visokih titara specifičnih protutijela ili autoreaktivnih T-limfocita, karakterističnih za autoimunosne bolesti, nema.

Autoinflamatorne bolesti kostiju karakterizirane su sterilnom upalom kosti praćene kožnim manifestacijama. Ovoj skupini pripadaju sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis (SAPHO) sindrom i kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (CRMO) i neki rjeđi sindromi poput: Majeed sindroma, DIRA, PAPA sindrom i keru-bizma. CRMO i SAPHO su dva najčešća entiteta. Obzirom na niz sličnosti, dio autora smatra da je CRMO, koji se dominantno javlja u dječjoj dobi, podtip SAPHO sindroma.

SAPHO sindrom: kožne manifestacije nisu nužne za dijagnozu. Koncept SAPHO sindroma temelji se na upalom osteitisa koje može ali i ne mora biti popraćen kožnim manifestacijama uz negativnu bakterijsku kulturu. Kroničnog je karaktera, obilježen periodima remisije i egzacerbacije. Sama patogeneza sindroma je nejasna. SAPHO sindrom se smatra rijetkom bolešću. Vjeruje se da je njegova prevalencija < 1 na 10000 u bjelačkoj populaciji. Javlja se u bilo kojoj dobi, uz rijetko javljanje nakon šestog desetljeća života. Češće se javlja u ženskoj populaciji. Upitno je je li zaista SAPHO sindrom izrazito rijetka bolest ili je problem u neuspješnoj dijagnozi.

Prvi znak razvoja bolesti često je bol praćena edemom, toplinom i crvenilom. Najčešće zahvaćena lokacija je prednji torakalni zid, zatim kralježnica s najvećom incidencijom u području TH segmenta. Lezije obično zahvaćaju jedan kralježak u obliku nespecifičnog spondilodiscitisa, osteoskleroze trupa kralješka, osteodestruktivnih lezija, paravertebralne osifikacije ili mogu pak biti zahvaćeni sakroilijakalni zglobovi. Artritis se javlja u oko 90% bolesnika, zahvaćajući aksijalni skelet u 91%, a periferne zglobove u 36%. Najčešće zahvaća kukove, koljena i gležnjeve. Od kožnih promjena najčešće dolazi do razvoja palmoplantarne pustuloze. Moguće su i promjene u obliku akni, koje su teške kliničke slike – acne conglobata, acne fulminans ili hidradenitis suppurativa (acne inversa). Dijagnoza je nerijetko otežan i dug proces, kako zbog varijabilne kliničke prezentacije i nepostojanja odobrenih dijagnostičkih kriterija, tako i zbog nedovoljne informiranosti o sindromu. Zabilježeno je prosječno vrijeme između pojave simptoma i dijagnoze od 5 do 9 godina. Kao prva linija terapije koriste se NSAR i analgetici. Glukokortikoidi su sljedeći korak za bolesnike refraktorne na NSAR. Koriste se i DMARD-ovi, prvenstveno metotreksat i sulfasalazin. Primjenjuju se i.v. bisfosfonati i TNF inhibitori poput infliksimaba, etanercepta i adalimumaba.

Kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (CRMO) je autoinflamatorna upala kostiju prepoznatljiva po sterilnoj upali same kosti. Bolest primarno zahvaća djecu. Točna incidencija nije poznata. Kreće se od 0,04% do jednog slučaja na 100000 po godini dana za zapadnu Australiju. Najčešće zahvaćene lokacije su tibija, femur, fibula i zdjelica. Osim kostiju kao ciljnog tkiva, CRMO povremeno zahvaća i kožu, pluća, gastrointestinalni sustav i oči. Kožne manifestacije slične su kao u SAPHO sindromu. Dijagnoza ide procesom eliminacije. Terapija je kao u SAPHO sindromu.

**Ključne riječi:** autoinflamatorne bolesti, SAPHO sindrom, osteomijelitis, CRMO sindrom

**Izjava o sukobu interesa:** Nema sukoba interesa

## UPDATE IN SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Angelo Ravelli

### STILLOVA BOLEST ODRASLE DOBI

Srđan Novak

*KBC Rijeka, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci*

Stilova bolest odrasle dobi (AOSD, od engl. Adult-onset Still disease) je rijetka sistemska upalna bolest iz spektra sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) koja se javlja iza 16 godine života. Godišnja incidencija AOSD u Europi je 0,1–0,4 slučaja na 100000. U više od 75% bolesnika javlja se prije 35 godine života. Bolest je karakteriziran povišenom tjelesnom temperaturom do 39 C koja se obično javlja u večernjim satima i traje danima, dok jedan dio pacijenata može imati perzistentu temperaturu tijekom dana sa pikom javljanja u jutarnjim i večernjim satima. Uz temperaturu se javlja i karakterističan osip boje lososa, makulozan ili makulo-papulozan koji se najčešće javlja na trupu. Artritis može biti prikriiven općim simptomima, a najčešće su zahvaćeni koljena, skočni zglobovi i gležnjevi. U početku bolesti većina bolesnika ima grlobolju u pozadini koje je obično faringitis bez mikrobioloških uzročnika u izolatu. Leukociti su obično povišeni uz granulocite >10000/microL. Može se javiti i reaktivna limfadenopatija, hepatomegalija i/ili splenomegalija te povišene transaminaze. Serumski feritin viši od 1000 ng/ml je vrlo čest nalaz. AOSD može imati akutan monofazičan tijek, može se javljati intermitentno ili se

može razviti u kronični oblik bolesti. Monofazičan oblik obično se javlja u žena, uz osip i artritis, a bez zahvaćanja unutarnjih organa i ima najbolju prognozu. Novija istraživanja govore o ključnoj ulozi Th 17 odgovora u patogenezi AOSD. Razine IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, IL-21, iIL-23 su povišene. Cilj liječenja je što prije suzbiti simptome generalizirane upale i prevenirati daljnja oštećenja organa. U blažem obliku bolesti vrlo rijetko može biti dovoljna primjena NSAR međutim u većini slučajeva potrebno je liječenje glukokortikoidima (GK). U slučaju perzistentnog artritisa i povišene temperature najčešće je potrebno liječenje s prednizonom u dozi 1 mg/kg, a u slučaju komplikacija i pulsni dozama GK. Druga linija liječenja obično je metotreksat ili ciklosporin, a od bioloških lijekova najbolji učinak se postiže blokadom IL-1 (anakinra, canakinumab) ili blokadom IL-6 (tocilizumab).

**Ključne riječi:** Stillova bolest odrasle dobi, feritin, anakinra, tocilizumab

**Izjava o sukobu interesa:** Nema sukoba interesa

## URIČNI ARTRITIS – GIHT

Jasminka Milas-Ahić

*Odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska*

Urični artritis (giht, ulazi ili podagra) je najčešća metabolička reumatska bolest koja nastaje zbog odlaganja kristala mononatrijeva urata (MSU) u zglobove i druga tkiva, a ponavljajući napadi akutnog artritisa dovode do strukturnih i funkcionalnih oštećenja. Hiperuricemija kao jedan od ključnih patofizioloških poremećaja može godinama biti prisutna bez ikakvih kliničkih manifestacija, dok se simptomatsko očitovanje bolesti javlja naglo, u obliku akutnog napada gihta, nakon kojeg često slijedi razdoblje remisije bez simptoma. Ukoliko se liječenjem ne postigne nadzor hiperuricemije, s vremenom može doći do učestalih recidiva napada gihta i razvoja kroničnog artritisa i pojavom karakterističnih čvorića – tofa. U pristupu zbrinjavanja uričnog artritisa razlikujemo: liječenje akutnog napada, liječenje i nadzor hiperuricemije te profilaksu napada i progresije kronične bolesti. U liječenju akutnog napada gihta koriste se nesteroidni protuupalni lijekovi, glukokortikoidi i kolhicin. Kao dodatna mogućnost odobren je inhibitor IL-1, canakinumab za liječenje ponavljajućih akutnih napada uričnog artritisa refraktornog na konvencionalno liječenje. U liječenju i kontroli hiperuricemije primjenjuju se alopurinol te u slučaju njegove neučinkovitosti ili nepodnošenja drugi inhibitor ksantin-oksidade, febuksostat. Za učinkovito dugoročno liječenje gihta, glavni cilj je održavanjem razine urata u serumu ispod 360–300  $\mu\text{mol/l}$  postići otapanje kristala urata i regresiju tofa. Rekombinantna peglotikaza može se primijeniti u slučaju neučinkovitosti ili kontraindikacije primjene inhibitora ksantin oksidaze u bolesnika s kroničnim gihtom te može dovesti do regresije tofa, ali lijek nije dostupan u EU. Kardiovaskularne i bubrežne bolesti često su pridružene u bolesnika s gihtom, a još uvijek treba istražiti može li optimalno liječenje gihta pozitivno utjecati na smanjenje rizika ovih komorbiditeta. Unatoč prihvaćenim smjernicama za liječenje ovog artritisa i dalje se bilježi porast prevalencije uričnog artritisa, vjerojatno dijelom zbog nedovoljne suradljivosti bolesnika u kroničnom uzimanju lijekova kao i zbog neučinkovitosti te ograničenjima u primjeni dostupne terapije. Stoga je neophodno pronalaziti dodatne mogućnosti liječenja, a u tijeku su ispitivanja novih lijekova s djelovanjem na različite patogenetske mehanizme bolesti.

**Ključne riječi:** urični artritis, hiperuricemija, inhibitori ksantin-oksidade, canakinumab

**Izjava o sukobu interesa:** Nema sukoba interesa