

Novi pristup procjeni stanja bolesti u djece s juvenilnim dermatomiozitisom

Vukšić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:946218>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Vukšić

**Novi pristup procjeni stanja bolesti u djece s
juvenilnim dermatomiozitisom**

Diplomski rad



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za pedijatriju, Zavod za imunologiju, reumatologiju, alergologiju i respiracijske bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Marije Jelušić-Dražić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD
4. HIPOTEZA
5. CILJEVI RADA
6. MATERIJALI I METODE
7. REZULTATI
8. RASPRAVA
9. ZAKLJUČAK
10. ZAHVALE
11. LITERATURA
12. ŽIVOTOPIS

1. SAŽETAK

NOVI PRISTUP PROCJENI STANJA BOLESTI U DJECE S JUVENILNIM DERMATOMIOZITISOM

UVOD: Juvenilni Dermatomiozitis (JDM) je najčešći idiopatski upalni miozitis u djece, može biti uzrokom dugoročnog morbiditeta te tako utjecati na djetetov razvoj i kvalitetu života. Posljednjih godina porastao je interes da se uz liječnikovo praćenje kliničkog tijeka bolesti, odabira terapijskih postupaka i ocjene mogućih ograničenja i kvalitete života, uključe bolesnici i njihovi roditelji putem upitnika PRO (parent/patient – reported outcomes). Nedavno je razvijen novi multidimenzijski upitnik JDMAR (*Juvenile Dermatomyositis Multidimensional Assessment Report*) za praćenje i procjenu zdravstvenog stanja djece s JDM, koji obuhvaća većinu dosada razvijenih PRO.

CILJ: Doprinijeti daljnjoj procjeni validnosti JDMAR upitnika, ispitati njegovu pouzdanost i primjenjivost u redovitoj kliničkoj praksi.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje su uključena djeca s dijagnozom juvenilnog dermatomiozitisa koja su liječena u Klinici za pedijatriju, Zavodu za imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, u razdoblju od 2012. do 2013. godine. Analizirali smo 18 JDMAR upitnika i 18 standardnih liječničkih obrazaca.

REZULTATI: JDMAR upitnik kojeg ispunjava bolesnik ili njegov roditelj daje pouzdane podatke i ne razlikuje se puno od liječnikove objektivne procjene stanja bolesti u vrijeme posjeta i tijeka bolesti od zadnje posjete. Upitnik je pokazao kako postoji značajna razlika između liječnikove i bolesnikove procjene aktivnosti bolesti.

ZAKLJUČAK: JDMAR upitnik daje objektivno zadovoljavajuće podatke o stanju i tijeku bolesti. Postojeće nepodudarnosti između liječnikove i bolesnikove procjene pojedinih parametara ukazuju na potrebu dodatnog poboljšanja forme upitnika i usklađenosti ocjene pojedinih stanja od strane liječnika i ispitanika.

2.SUMMARY

NEW APPROACH TO THE ASSESSMENT OF DISEASE CONDITION IN CHILDREN SUFFERING FROM JUVENILE DERMATOMYOSITIS

INTRODUCTION: Juvenile Dermatomyositis (JDM) is the most common idiopathic inflammatory myopathy of childhood, it can be significant cause of long-term morbidity and it affects the child's development and quality of life. In recent years, there has been an increasing interest in parent/patient-reported outcomes (PRO) and involvement in the physicians monitoring of clinical course of disease, selection of therapeutic procedures, assessment of possible limitations and quality of life. Scientists recently developed a new multidimensional questionnaire JDMAR (*Juvenile Dermatomyositis Assessment Report*) for monitoring and assessing the health status in children with JDM that includes all main PRO.

AIM: We want to contribute to further assessment of the JDMAR questionnaire validity and to examine its reliability and applicability in regular clinical practice.

SUBJECTS AND METHODS: The study included children diagnosed with juvenile dermatomyositis who were treated at the Department of Pediatrics, Division of Immunology and Rheumatology, University Hospital Center Zagreb, in the period from 2012 to 2013. We analyzed 18 questionnaires and 18 standard medical forms.

RESULTS: JDMAR completed by the patient or his parent provides reliable information and doesn't differ from the doctor's objective assessment of disease status at the time of visit and disease progress since last visit. There was a significant difference between doctor's and patient's assessment of disease activity.

CONCLUSION: JDMAR provides sufficient objective information about disease status and disease progress. However, current value of dissimilarities between the physician's and patient's evaluation of certain parameters, indicate a need for further improvement of the form of the questionnaire as well as compatibility between the assessment of certain conditions by doctors and patients.

3. UVOD

Juvenilni dermatomiozitis (JDM) rijetka je, višesustavna upalna bolest nepoznate etiologije koja primarno zahvaća kožu i poprječnoprugaste mišiće, no može zahvatiti i ostale organe, ponajprije gastrointestinalni sustav, srce i pluća. Ubraja se u skupinu idiopatskih upalnih miozitisa kojima je zajedničko obilježje umjerena do teška progresivna mišićna slabost i miozitis, koji se razvijaju relativno sporo (tjednima i mjesecima). JDM je najčešći idiopatski upalni miozitis u djece (Feldman BM et al, 2008; Jelušić M i sur, 2014). Klinički se od dermatomiozitisa u odraslih razlikuje po tome što je JDM sustavna vaskulopatija, rijetko je stvaranje autoprotutijela, nije povezan s malignošću, moguća su preklapanja s drugim upalnim bolestima vezivnog tkiva i obično nakon nekoliko godina trajanja bolesti dolazi do remisije (Rider LG, 2002; Jelušić M i sur, 2014).

3.1 EPIDEMIOLOGIJA

Juvenilni se dermatomiozitis pojavljuje 2 do 5 puta češće u djevojčica nego u dječaka, najčešće u razdoblju između 4. i 10. godine života. Češći je u bjelačkoj populaciji. Podatci iz dvaju nacionalnih registara iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i Velike Britanije upućuju na prosječnu dob od 7 godina za početak bolesti, na 25% djece s početkom bolesti prije 4. godine života i na omjer oboljelih djevojčica i dječaka u odnosu 2,2:1 (Pachman LM et al, 2005). JDM je široko rasprostranjen po cijelome svijetu. Prevalencija i incidencija razlikuju se u pojedinim dijelovima svijeta. Prema podacima iz nacionalnog registra, prosječna je godišnja incidencija u SAD-u 3,2/1 000 000 djece u dobi od 2 do 17 godina (Mendez EP et al, 2003), a u Velikoj Britaniji 1,9/1 000 000 u dobi do 16 godina (Symmons DP et al, 1995). Drugi tipovi idiopatskih upalnih miozitisa mnogo se rjeđe pojavljuju u dječjoj dobi. Tako se primjerice polimiozitis većinom javlja nakon drugog desetljeća života, iznimno u djetinjstvu, a sporadični miozitis s inkluzijskim tjelešcima najčešće se viđa u muškaraca nakon 50. godine života (Dalakas MC, 2001). Općenito, incidencija upalnih miopatija kreće se od 0,3 do 1 na 100 000 stanovnika, od čega otprilike 15-20% čine djeca s JDM (Pachman LM et al, 2005).

3.2 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Etiologija bolesti nije poznata. Postoji više teorija o povezanosti genskih i okolišnih čimbenika s abnormalnim imunskim odgovorom pojedinca, no nijedna od njih nije dokazana. Smatra se da JDM nastaje kao posljedica djelovanja okolišnih čimbenika u genski predisponiranih pojedinaca, što dovodi do imunološke disfunkcije i specifičnog tkivnog odgovora (Cooper GS et al, 1999; Reed AM, 2000).

Što se genetskih čimbenika tiče, uočena je povezanost s polimorfizmima HLA sustava. U JDM-u nositelji HLA DRB1*0301 lokusa imaju najveći rizik od obolijevanja (O Hanlon TP et al, 2006), a često su bolesnici nositelji HLA-DQA1*0501 (Reed AM, Stirling JD, 1995). Nasuprot tomu, HLA lokusi DQA1*0201, DQA1*0101 i DQA1*0201 čine protektivne alele (O Hanlon TP et al, 2006). Također je nađena i povezanost za miozitis specifičnih autoprotutijela s HLA, i to DR3 s protutijelima na Jo-1 i DR7/DR53/DQA1*0201 s protutijelima na Mi-2 (Stone KB et al, 2007).

I izvan sustava HLA identificirano je nekoliko lokusa čiji polimorfizmi mogu rezultirati pojačanim lučenjem stimulirajućih citokina ili smanjenjem lučenja antagonista citokinskih receptora. Alel TNF α -308A rizični je čimbenik za razvoj kalcinoze i ulceracija te je udružen s produženim trajanjem bolesti (Pachman LM et al, 2000), a aleli IL-1+4845TT i IL-+3953T vezani su uz teže oblike bolesti (O Hanlon TP et al, 2006). TNF α -308AG i IL-+4845G protektivni su aleli detektirani izvan sustava HLA (O Hanlon TP et al, 2006).

Prema dvama velikim kohortnim istraživanjima ranija respiratorna infekcija ili gastrointestinalna bolest često je prethodila početnim simptomima JDM-a (Pachman LM et al, 2005; Manlhiot C et al, 2008). Iako je nekoliko virusa (coxsackie, parvovirus, Epstein-Barrov virus) i bakterija (streptokoki, Borrelia Burgdorferi) neizravno povezano s akutnim i kroničnim miozitisom, lančanom reakcijom polimeraze (PCR, engl. *polymerase chain reaction*) nisu se uspjeli umnožiti virusni genomi iz mišića bolesnika s miozitisom (Christensen ML et al, 1986). Među neinfektivnim uzročnicima kao etiološki čimbenici spominju se lijekovi (statini, interferoni, d-penicilamin), imunizacija (rubella, hepatitis b, influenza), stres, prekomjerna izloženost suncu, kemijski čimbenici, kontakt sa životinjama i dr. (Reed AM, Ytterberg SR, 2002).

JDM je autoimuna angiopatija. Na autoimunu osnovu upućuje udruženost s drugim autoimunim bolestima, autoprotutijelima, genima tkivne podudarnosti, prisutnošću T-stanično posredovane miocitotoksičnosti i komplementom posredovane mikroangiopatije (Christopher-Stine L, Plotz PH, 2004; Jelušić M i sur, 2014). Međutim, specifični antigen još uvijek nije poznat. Bolest započinje imunološki posredovanim oštećenjem kapilarnog endotela (aktivacija sustava komplementa i odlaganje imunokompleksa) uz infiltraciju plazmacitoidnih dendritičnih stanica, CD4+ limfocita T (ponajprije podtip Th-17 limfociti), limfocita B i makrofaga, uz razvoj interferonskog sustava i posljedičnog izražaja MCH (engl. *Main Histocompatibility Complex*) klase na površini miofibrila (CKC Li et al, 2004; Wedderburn LR, Rider LG, 2009; Jelušić M i sur, 2014). Rezultat navedenih zbivanja su disregulacija i apoptoza, no točan patogenetski slijed još nije u potpunosti poznat.

3.3 KLINIČKA SLIKA

Juvenilni se dermatomiozitis pojavljuje u nekoliko različitih kliničkih oblika.

3.3.1 Klasični juvenilni dermatomiozitis

Klasični se JDM očituje različitim stupnjem progresivne mišićne slabosti koja se razvija polagano, tijekom nekoliko tjedana i mjeseci, kožnim osipom, umorom i vrućicom. Uz to su često prisutni opća slabost, anoreksija, gubitak tjelesne mase, katkad i pojačana razdražljivost (Ramanan AV, Feldman BM, 2002; Jelušić M i sur, 2014). Postoje velike individualne razlike u brzini razvoja simptoma. U približno trećine djece pojavljuje se akutni početak bolesti (Ravelli A et al, 2006).

Karakteristične kožne promjene najčešće nastupaju istodobno s promjenama u mišićima, ali im katkad mogu prethoditi. Za JDM je karakterističan eritematozni, često ulcerozni osip obraza koji se širi ispod nosa i preko nosnog korijena te po čelu. Koža gornjih vjeđa postaje ljubičasta i otečena (heliotropna diskoloracija). Osip je često udružen s edemom i nespecifičnim mrljastim osipom i na drugim dijelovima tijela koji se pojačava tijekom izlaganja suncu. Može se pojaviti i svrbež (Slika 1). Na koži ekstenzornih strana zglobova prstiju šaka (najčešće proksimalnim interfalangealnim zglobovima, rjeđe metakarpofalangealnim i distalnim interfalangealnim) te ekstenzornim stranama laktova i koljena formiraju se Gottronove papule - sjajne, crvene, hiperkeratotične promjene iznad razine kože (Feldman BM et al, 2008; Jelušić M i sur, 2014) (Slika 2).



Slika 1. Heliotropna diskoloracija gornjih vjeđa uz eritematozni, ulcerozni osip



Slika 2. Gottronove papule

U 50 do 100 % djece prisutne su abnormalnosti kapilarne mreže ispod noktiju (Scheja A et al, 1999). Katkad je prisutna i keratodermija - zadebljanje kože dlanova i stopala. Keratodermija i hemoragije ispod noktiju znak su aktivne bolesti. Ulceracije na gingivi i bukalnoj sluznici prisutne su u 10 do 40% djece i povezane su s boli pri gutanju (Ravelli A et al, 2006).

Drugi vodeći simptom je simetrična proksimalna mišićna slabost koja je progresivna i razvija se postepeno, tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci. Naročito je izražena u mišićima ramena, fleksorima vrata, abdominalnim mišićima te fleksorima kukova, a mogu biti zahvaćeni i leđni mišići (Harris-Love MO et al, 2009; Jelušić M i sur, 2014). Otežava obavljanje svakodnevnih aktivnosti: hod, uspinjanje po stubama, ustajanje iz kreveta, češljanje, odijevanje, održavanje higijene. Gowersov znak je često pozitivan, dok je Trendelenburgov znak pozitivan u slučaju slabljenja mišića abduktora kukova. Katkad bolnost mišića prethodi slabosti, a upravo ta bolnost razlikuje miozitis od metaboličkih, genskih i ijetrogenih miopatija. Prisutno je i otvrdnuće mišića. U djece s težim tijekom bolesti mogu biti zahvaćene i distalne skupine mišića. Atrofija mišićnih vlakana i umnožavanje veziva te subjektivni osjećaj nelagode dovode do nastanka fleksijskih kontraktura koljena, kukova, ramena, laktova, nožnih i ručnih zglobova (Ramanan AV, Feldman BM, 2002; Jelušić M i sur, 2014).

Slabost mišića mekog nepca i ždrijela dovodi do disfonije, nazalnog govora te disfagije uz aspiraciju ili regurgitaciju hrane. Disfonija se očituje kao visoki tonalitet glasa, poput glasanja ptice (Wood MW et al, 2013). U djece s umjerenim do teškim oblikom bolesti pojavljuje se restriktivna plućna bolest uslijed slabosti respiracijskih mišića. Posljedično može doći do zatajenja disanja, pa je u tim slučajevima liječenje potrebno nastaviti u jedinicama intenzivnog liječenja. Međutim, 50% djece ima asimptomatsku plućnu bolest (Trapani S et al, 2001).

Približno 30% djece ima izražene artralgijske i artritisne te Raynaudov fenomen. Bolovi u trbuhu, disfagija i gastroezofagealni refluks nastaju kao posljedica crijevnog dismotiliteta (Mamyrova G et al, 2007).

Hematološke bolesti su rijetkost, a uključuju hemolitičnu anemiju, trombocitopeniju i trombotičku trombocitopeničnu purpuru (Kobayashi I et al, 2006; Yajima N et al, 2008).

Lipodistrofija je prisutna u 10 do 40% pacijenata (Pope E et al, 2006). Može biti generalizirana, lokalizirana i fokalna, a javlja se kod dugotrajno neliječenih bolesnika. Karakterizirana je sporim, ali progresivnim gubitkom potkožnog i visceralnog masnog tkiva, što je najuočljivije na licu i gornjem dijelu trupa (Bingham A et al, 2008).

Rijetko i miokard može biti zahvaćen bolešću. Najčešće se radi o nespecifičnoj sinusnoj tahikardiji, ali mogu biti prisutni i šumovi, kao i kardiomegalija. U težim slučajevima se javljaju akutni miokarditis, perikarditis i smetnje provođenja (Ramanan AV, Feldman BM, 2002). Hipertenzija je opisana u 25% slučajeva (Schwartz T et al, 2011).

U kasnijim stadijima bolesti mogu se pojaviti tamnije pigmentacije kože, atrofija te kožne ulceracije kao rezultat obliteracije dermalnih krvnih žila, osobito na mjestima prominencije kostiju. Javljaju se u manje od 10% slučajeva i povezane su s težim tijekom bolesti (Ramanan AV, Feldman BM, 2002; Jelušić M i sur, 2014).

Na težak oblik JDM-a upućuju i kalcifikati u mišićima i potkožnom tkivu koji se javljaju u oko 30% slučajeva (Rider LG, 2003). Rizični čimbenici za njihov razvoj su: dugotrajno neliječena bolest, prekasno postavljena dijagnoza, dugotrajno aktivna bolest, neodgovarajuća terapija te prateća plućna ili srčana bolest (Rider LG, 2003; Jelušić M i sur, 2014). Palpabilni su i vidljivi na rentgenogramu. Sastoje se od minerala hidroksiapatita i određenih koštanih proteina, ali bez formalne strukture kosti (Pachman LM et al, 2006). Kod većine bolesnika s JDM-om kalcifikati imaju tendenciju spontane regresije unutar nekoliko godina. Progrediraju ukoliko aktivni miozitis perzistira i nije adekvatno liječen. Ukoliko zahvate živce mogu uzrokovati jake bolove; prelazeći preko zglobova uzrokuju fleksijske kontraktуре, a često i fistuliraju kroz kožu stvarajući bolne, otvorene ulceracije i time otvoren put infekciji (Rider LG, 2003; Jelušić M i sur, 2014).

3.3.2 Juvenilni dermatomiozitis bez miozitisa

Rijedak je klinički tip bolesti u kojem se patološke promjene nalaze samo na koži. U određenog broja bolesnika detaljno ispitivanje mišićne snage i magnetna rezonancija pokazuju blažu zahvaćenost mišićne mase uz dominantnu zahvaćenost kože (Jelušić M i sur, 2014). Ima vrlo dobru prognozu jer se ne nalaze bolesti plućnog intersticija i zloćudne bolesti, kao što je to slučaj kod odraslih oboljelih od dermatomiozitisa bez miozitisa (Ravelli A et al, 2010).

3.3.3 Juvenilni dermatomiozitis s vaskulopatijom

JDM s vaskulopatijom najteži je oblik bolesti. Bolesnici imaju ulceracijske kožne promjene udružene s promjenama na organskim sustavima. Visceralna vaskulopatija upućuje na lošu prognozu i katkad brzo uzrokuje smrt. Javlja se u malog broja bolesnika, obično ubrzo nakon početka bolesti, ali može i kasnije u tijeku bolesti (Ramanan AV, Feldman BM, 2002; Jelušić M i sur, 2014). Zahvaćenost gastrointestinalnog trakta očituje se difuznom, jakom i progresivnom abdominalnom boli, melenom i hematemezom. Moguće su multiple ulceracije duž probavne cijevi (najčešće želuca ili tankog crijeva), kao i intestinalna pneumatoza (Mamyrova G et al, 2007). Plućni vaskulitis vodi u spontani pneumotoraks (Trapani S et al, 2001). Katkada se javljaju vaskulitisi žučnoga mjehura, mokraćnog mjehura, maternice, rodnice, testisa. Rijetko se javlja miokarditis. Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava očituje se halucinacijama, promjene na retini se rijetko pojavljuju. Bolesnici s ovim kliničkim oblikom bolesti imaju kronični tijek bolesti s relapsima i visokim rizikom od razvoja kalcinoze (Ravelli A et al, 2010).

3.4 DIJAGNOZA

Za postavljanje dijagnoza koriste se Peterovi i Bohanovi te noviji Riderovi i Targoffovi kriteriji (Tablica 1). Pacijenti s prisutnim patognomoničnim osipom (Gottronovim papulama) ili heliotrofnim eritemom uz još dva ostala kriterija imaju vjerojatnu dijagnozu bolesti. Za konačnu je dijagnozu uz osip potrebno postojanje još tri kriterija. Dijagnoza JDM-a ne može se isključiti čak ni ako nisu zadovoljeni gore navedeni kriteriji, osim u odsutnosti specifičnog osipa. Općenito su tipičan kožni osip i proksimalna mišićna slabost gotovo uvijek prisutni, a laboratorijski nalazi potvrđuju dijagnozu (Brown VE et al, 2006).

Tablica 1. Bohanovi i Peterovi te Riderovi i Targoffovi dijagnostički kriteriji za juvenilni dermatomiozitis (prilagođeno prema Brown VE et al., 2006)

Kriterij	
1. Tipičan kožni osip: heliotropni eritem, Gottronove papule na ekstenzornim stranama zglobova (metakarpofalangealni, proksimalni interfalangealni, laktovi, koljena ili gležnjevi) 2. Simetrična slabost proksimalne muskulature 3. Porast serumske razine jednog ili više mišićnih enzima: kreatin-kinaze, laktat-dehidrogenaze, aspartat-aminotransferaze i aldolaze 4. Karakteristične promjene u elektromiogramu: polifazični potencijali niskih amplituda, spontana fibrilacija, visokofrekventna repetitivna izbijanja 5. Karakterističan nalaz mišićne biopsije: perifascikularna degeneracija, regeneracija, nekroza, fagocitoza, intersticijski mononuklearni infiltrat 6. Za miozitis specifična protutijela: SRP, Mi-2, Jo-1	
Bohanovi i Peterovi	Riderovi i Targoffovi
Sigurni JDM:	Sigurni JDM:
kriterij 1.	kriterij 1.
+	+
3 kriterija od 2. – 5.	3 kriterija od 2. – 6.
Vjerojatni JDM:	Vjerojatni JDM:
kriterij 1.	kriterij 1.
+	+
2 kriterija od 2. – 5.	2 kriterija od 2. – 6.

3.4.1 Laboratorijske pretrage

U serumu su povišene razine mišićnih enzima: kreatin-kinaze (CK), aspartat-aminotransferaze i alanin aminotransferaze (AST, ALT), laktat-dehidrogenaze (LDH) i aldolaze. Razina CK je povišena 5 do 40 puta u usporedbi s normalnim vrijednostima; visoke vrijednosti se nalaze tek u dvije trećine pacijenata, stoga je potrebno izmjeriti koncentracije i ostalih enzima. Vrlo visoke koncentracije upućuju na rabdomiolizu ili mišićnu distrofiju. Međutim, navedeni enzim nije pouzdan indikator prestanka upale jer se smanjenje njegove koncentracije može pojaviti i pri smanjenju mišićne mase uslijed opsežnog upalnog procesa i atrofije (Stringer E et al, 2008; Jelušić M i sur, 2014).

Općenito vrijedi da na početku bolesti najprije postoje vrlo visoke vrijednosti CK koje se unutar nekoliko tjedana nakon uvođenja terapije normaliziraju, dok LDH i aldolaza najdulje ostaju visoke. Koncentracije mišićnih enzima obično se normaliziraju 3 do 4 tjedna prije oporavka mišićne snage, odnosno povećavaju se 5 do 6 tjedana prije mogućeg relapsa bolesti (Rider LG et al, 2003; Stringer E et al, 2008; Rider L et al, 2009). Prema nekim autorima najbolju korelaciju s upalnom aktivnošću pokazuje LDH, dok su drugi mišljenja kako je pouzdanije pratiti kombinaciju LDH-a i AST-a.

Serumska razina mioglobina je povišena u manjeg postotka bolesnika u usporedbi s odraslim pacijentima i onima oboljelima od juvenilnog polimiozitisa. Prateća mioglobinurija rijetko uzrokuje bubrežno zatajenje (Stringer E et al, 2008; Jelušić M i sur, 2014).

Markeri akutne faze upale, sedimentacija eritrocita (SE) i C-reaktivni protein (CRP) su često povišeni, a važni su u diferencijalnoj dijagnozi prema neupalnim miopatijama. Leukocitoza i anemija prisutne su u djece s krvarenjima iz probavnog trakta. Katkad je prisutna limfopenija. U akutnoj fazi bolesti je povišena vrijednost imunoglobulina IgE. Povišene su i vrijednosti: faktora VIII i von Willebrandova faktora, feritina, serumskog amiloida A i albumina koji koreliraju s aktivnošću bolesti. Analiza mokraće obično pokazuje uredan nalaz, iako se kod neke djece može javiti mikrohematurija (Stringer E et al, 2008; Jelušić M i sur, 2014).

Za miozitis specifična protutijela (MSA, engl. *myositis specific antibodies*) rijetko se javljaju kod djece, u 10% slučajeva, usmjerena su na citosolnu RNA ili različite proteine (Sordet C et al, 2006). To su najčešće Jo-1, Mi-2 i SRP. Titar tih protutijela oscilira sa stupnjem aktivnosti

bolesti. Mi-2 pokazuje dobar odgovor na terapiju, Jo-1 se češće javlja kod odraslih, a SRP je pokazatelj loše prognoze (Stone KB et al, 2007; Reed AM, 2000) .

S miozitisom povezana protutijela (engl. *myositis associated autoantibodies* – MAAs) su detektirana u velikom postotku djece s JDM-om (oko 30%). Maas se pojavljuju osobito u djece sa sindromom preklapanja (Sordet C et al, 2006). Njihova analiza još nije u široj uporabi jer nije u cijelosti ispitana njihova pojavnost u bolesnika s drugim stanjima. Predloženo je uključivanje i tih protutijela u dijagnostičke kriterije za JDM.

3.4.2 Biopsija mišića

Biopsija mišića indicirana je ako je dijagnoza upitna, kod djece sa slabošću mišića, a bez karakterističnog osipa te kod djece koja ne reagiraju na terapiju JDM-a (Brown VE et al, 2006). Svrha je isključiti ostale miopatije: distrofiju, metaboličku i mitohondrijsku miopatiju, miopatiju induciranu lijekovima, miozitis s inkluzijskim tjelešcima. Najčešće se primjenjuje otvorena biopsija, a katkad i biopsija iglom. Mišić iz kojeg se uzima uzorak mora biti zahvaćen upalom, što se utvrđuje fizikalnim pregledom, elektromiografijom ili, najbolje, MR-om (preporuča se učiniti MR natkoljenica). Tipične histološke promjene u mišićnom bioptatu uključuju: obliteraciju lumena krvnih žila, perivaskularnu, endomizijsku i perimizijsku upalu, perifascikularnu atrofiju mišićnih vlakana, degeneracije, intersticijski edem i proliferaciju veziva (Jelušić M i sur, 2014).

3.4.3 Elektromiografija

Elektromiografija (EMG) je ispitivanje mišićne električne aktivnosti, rijetko se koristi i to uglavnom u atipičnim oblicima bolesti. Katkad je korisna pri utvrđivanju najboljeg mjesta za mišićnu biopsiju (Brown VE et al, 2006; Jelušić M i sur, 2014). Patološke promjene povezane su s nestabilnošću membrane i destrukcijom mišićnih vlakana. U EMG zapisu nalazi se miopatija (kratki polifazni potencijali niskih amplituda) i denervacija zbog destrukcije motoričke ploče (spontana fibrilacija i visokofrekventna repetitivna izbijanja).

3.4.4 Radiološka dijagnostika

U ranoj fazi bolesti rentgenske snimke dijelova tijela sa zahvaćenim mišićjem pokazuju povećanu gustoću mekih tkiva zbog mišićnog edema. U kasnoj fazi bolesti otkriva se kalcinoza, kao i osteoporoza dugih kostiju i trupova kralježaka (Brown VE et al, 2006; Jelušić M i sur, 2014).

Ultrazvučnim prikazom zahvaćene muskulature detektira se povećana ehogenost, dok se power doplerom otkriva pojačana vaskularizacija (Brown VE et al, 2006; Jelušić M i sur, 2014).

Magnetna rezonancija (MR) dijagnostička je metoda koja preuzima primat u radiološkoj dijagnostici JDM-a; danas se primjenjuje kao zamjena za EMG i biopsiju mišića pri postavljanju dijagnoze i određivanje stupnja proširenosti upale (Maillard SM et al, 2004). Upalne se promjene prikazuju kao edem mišića ili cijeloga tijela na T2 ili STIR (engl. *Short Tau Inversion Recovery*) sekvencijama. Metoda je senzitivna, ali nespecifična (ne može otkriti uzrok upale) budući da i neke distrofije mogu pokazivati sliku mišićne upale.

3.5 LIJEČENJE

Liječenje JDM-a prema suvremenim smjernicama provodi se u stupnjevima (Tablica 2). Prva terapijska linija je inicijalna, a druga i treća linija najčešće se primjenjuju u bolesnika s refrakternom bolesti, s teškom kliničkom slikom i alergijom na lijekove. Ako se kombinacijom lijekova u određenom stupnju liječenja ne postigne zadovoljavajuća kontrola, odnosno bolest napreduje, indiciran je prijelaz na lijekove višeg terapijskog stupnja (Wedderburn LR, Rider LG, 2009).

Tablica 2. Terapija juvenilnog dermatomiozitisa (prilagođeno prema: Wedderburn LR, Rider LG, 2009.)

Prva linija terapije

- prednizon 1 – 2 mg/kg/dan p.o.
- metilprednizolon iv. 10 – 30 mg/kg, pulsna doza
- metotreksat 0,4 – 1 mg/kg/tjedan ili 15 mg/m²

Dodatna terapija

- hidroksiklorokin 3 – 6 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze
- fizikalna terapija
- zaštita od sunca
- topikalna terapija za kožni osip – topički kortikosteroidi, takrolimus, pimekrolimus
- kalcij i vitamin D za protekciju osteoporoze
- gastoprotekcija (inhibitori protonske pumpe)

Druga linija terapije

- gamaglobulin iv. 2 g/kg/mjesečno
- ciklosporin A 2,5 – 7,5 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze
- azatioprin 1 – 3 mg/kg/dan
- kombinacije navedenih lijekova

Treća linija terapije

- ciklofosamid iv. 500 – 1250/mg/m² /mjesečno, pulsna doza
- mikofenolat mofetil 30 – 40 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze
- takrolimus 0,1 – 0,25 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze
- rituksimab 100 ili 375 mg/m²/tjedno tijekom 2 do 4 tjedna
- antagonisti čimbenika tumorske nekroze (anti-TNF)

etanercept 0,4 mg/kg (maksimum 25 mg) sk. dvaput tjedno

- infliksimab 3 – 6 mg/kg
- kombinacije navedenih lijekova

Presadba autolognih matičnih stanica

Standardna terapija su kortikosteroidi čija je rana i primjerena terapija najvažniji pojedinačni čimbenik poboljšanja prognoze. Današnja je preporuka da djeca s JDM-om moraju biti na održavajućim dozama kortikosteroida tijekom dvije godine (Kim S et al, 2009).

Prednizon ima prednost pred ostalim analogima koji imaju veći miopatski učinak. Daje se u dozi od 2 mg/kg/dan, često u podijeljenim dozama, sve do evidentnog kliničkog i laboratorijskog poboljšanja. Potom se terapija nastavlja uz dozu od 1 mg/kg/dan uz daljnje postupno smanjivanje doze tokom dviju godina (Huber AM et al, 2010; Jelušić M i sur, 2014). Zadovoljavajuća kontrola bolesti je postignuta tek kad su serumske razine svih mišićnih enzima unutar ili blizu normalnih vrijednosti. Takve vrijednosti su potrebne tokom kontinuiranog smanjivanja doze steroida i postupnog povećavanja tjelesne aktivnosti djeteta. Serumske razine mišićnih enzima trebale bi se znatno smanjiti nakon prvog ili drugog tjedna liječenja, poboljšanje mišićne snage moguće je tek nakon 1 ili 2 mjeseca dok je poboljšanje dermatitisa nepredvidivo (Rider LG et al, 2003; Jelušić M i sur, 2014).

Intravenska pulsna terapija metilprednizolonom (30 mg/kg/dan, najčešće tri dana uzastopce) se sve češće uvodi kao dio inicijalne terapije u bolesnika s umjerenim i teškim oblikom bolesti. Zbog bolje bioraspoloživosti u odnosu na oralnu terapiju, naročito je pogodna za bolesnike s gastrointestinalnom vaskulopatijom (Huber AM et al, 2010; Jelušić M i sur, 2014). Njome se postiže brza kontrola upalne komponente bolesti uz manju izloženost dugotrajnoj terapiji visokim dozama kortikosteroida. Pulsna terapija, nakon koje slijedi primjena oralnih kortikosteroida u dozi od 0.5 mg/kg/dan, često se kombinira s metotreksatom kao dio inicijalne terapije, što dovodi do smanjenja učestalosti kalcifikata i manje vjerojatnosti kasnijeg pogoršanja bolesti (Al Mayouf S et al, 2000; Jelušić M i sur, 2014).

U liječenju dermatitisa učinkovitim se pokazao hidrosiklorokin (Olson NY, Lindsley CM, 1989). Određeni učinak na rezistentni osip imaju intravenski imunoglobulini (IVIG). Dvostrukoslijepa studija je pokazala djelotvornost IVIG-a u dermatomiozitisu rezistentnom na ostalu terapiju (Dalakas MC et al, 1993). Druga je studija potvrdila smanjenje aktivnosti bolesti i mogućnost smanjenja doze kortikosteroida u većine bolesnika koji su dobivali IVIG (Al-Mayouf SM et al, 2000).

Biološka terapija (antagonisti čimbenika tumorske nekroze (anti- TNF) i antagonisti limfocita B – rituximab) i transplantacija autolognih matičnih stanica provodi se u bolesnika rezistentnih na svu standardnu terapiju (Cooper K et al, 2007). Dosada je anti-TNF terapije

primjenjena u vrlo malog broja djece, i to s kroničnim oblikom bolesti, u većini slučajeva s dobrim učinkom (Miller ML et al, 2002; Riley P et al, 2008).

Razvojem ciljne imunoterapije omogućeno je djelovanje na signalnu transdukciju u limfocitima T putem monoklonalnih protutijela, na imunomodulacijske citokine i adhezijske molekule i njihove receptore (Wedderburn LR, Rider LG, 2009).

U liječenju lokaliziranih kožnih promjena često se koriste topički kortikosteroidi i takrolimus (Hollar CB, Jorizzo JL, 2004). Budući da je dermatitis u kasnijem tijeku bolesti fotosenzitivan, treba voditi računa i o zaštiti od sunca te shodno tome primjenjivati kreme s visokim zaštitnim faktorom. Naročito je njega kože važna u djece s nekrotičnim ulceracijama i na mjestima fistuliranja kalcifikata. U takvim slučajevima potrebno je provesti toaletu uz primjenu antiseptika, a ako nastupi infekcija, treba davati antibiotike sustavno i lokalno (Huber AM et al, 2010; Jelušić M i sur, 2014).

U liječenju kalcinoze primjenjuju se kolhicin, probenecid, kelirajući agensi (EDTA), bifosfonati, antagonisti kalcija (diltiazem), a u novije vrijeme i anti-TNF terapija. U najtežih bolesnika katkad treba učiniti operacijski zahvat ekstrakcije kalcifikata (Rider LG, 2003; Jelušić M i sur, 2014). Važna je prevencija nastanka kalcifikata rana dijagnoza i postizanje remisije bolesti (Rider LG, 2003).

Terapija kalcijem i vitaminom D primjenjuje se u djece na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima u svrhu sprječavanja komplikacija poput osteoporoze i kompresivnih prijeloma kralježaka (Rouster-Stevens KA et al, 2007). Terapija bifosfonatima preporučuje se samo u bolesnika s ponavljanim prijelomima ili smanjenom gustoćom kosti (Bachrach LK, Ward LM, 2009).

U akutnoj fazi bolesti katkada je izražena slabost mišića jednjaka i nepca, što zahtijeva primjenu nazogastrične sonde (McCann LJ et al, 2007). Ventilacijske smetnje su prisutne u oko trećine bolesnika, no malokad je potrebna artificijelna ventilacija (Trapani S et al, 2001).

U slučaju akutne boli u trbuhu i gastrointestinalnog krvarenja, potrebno je bolesnika hitno operirati zbog mogućnosti perforacije probavne cijevi (Mamyrova G et al, 2007).

Fizikalna terapija je važan segment liječenja bolesnika s JDM-om, s kojom bi trebalo započeti odmah po postavljanju dijagnoze. Izvode se vježbe istezanja i jačanja mišića s ciljem

očuvanja pokreta zglobova i funkcijske sposobnosti te povratka mišićne snage (Maillard SM et al, 2005; Omori CH et al, 2012).

3.6 TIJEK I PROGNOZA BOLESTI

U približno 40% bolesnika tijek bolesti je monocikličan s jednom epizodom bolesti, uz postizanje remisije nakon prosječno dvije godine. Policiklični oblik s kroničnim recidivirajućim tijekom najčešće se javlja u formama bolesti s vaskulopatijom. Dužim trajanjem bolesti povećava se rizik od brojnih komplikacija: srčanih, plućnih, gastrointestinalnih te živčanih. Moguć je i smrtni ishod (Stringer E et al, 2008; Jelušić M i sur, 2014).

Uvođenje kortikosteroida u terapiju znatno je promijenilo prognozu ovih bolesnika. Uz današnje dijagnostičke i terapijske mogućnosti 65 do 80% bolesnika ima zadovoljavajući funkcijski ishod bolesti, u 25 do 30% oboljelih nastaje minimalna mišićna atrofija ili kontraktura, u 5% bolesnika nastupaju teška invalidnost i ovisnost o invalidskim kolicima, a u 1 do 2% oboljelih smrtni ishod (Ravelli A et al, 2010, Jelušić M i sur, 2014).

3.7 OCJENA AKTIVNOSTI BOLESTI

Juvenilni dermatomiozitis kao najčešći idiopatski upalni miozitis u djece neminovno utječe na djetetovu cjelokupnu kvalitetu života, psihofizički i psihosocijalni razvoj, obitelj, okolinu i odnose (Bukovac LT et al, 2012). Poznavanje tijeka bolesti i mogućeg krajnjeg ishoda bitno je kako bi se donijele najbolje moguće odluke vezane uz izbor terapije, sprječavanje oštećenja popriječnoprugastih mišića, kože i drugih organa zahvaćenih upalom te kako bi se izbjegao nastanak deformacija i drugih poteškoća koje narušavaju kvalitetu života.

Danas postoji niz upitnika koji prate i ocjenjuju tijek i moguće ishode juvenilnog dermatomiozitisa: aktivnost bolesti, funkcijsku sposobnost, učinkovitost liječenja, zahvaćenost mišića, kože i drugih organa, zadovoljstvo trenutnim psihofizičkim stanjem i kvalitetom života (Rider LG et al, 2011; Luca NJ, Feldman BM, 2013).

Za procjenu stanja ove višesustavne bolesti, Američko reumatološko društvo i PRINTO (engl. *Pediatric Rheumatology International Trials Organization*), objektivno i stručno definirali su temeljni skup kriterija (engl. "core response variables", CRV) (Ruperto N et al, 2008).

Za pedijatrijsku populaciju temeljni skup sastoji se od sljedećih varijabli:

- a) liječnikova procjena aktivnosti bolesti
- b) procjena bolesti od strane roditelja/djeteta
- c) procjena mišićne snage
- d) procjena funkcijske sposobnosti
- e) sveukupna aktivnost bolesti
- f) procjena kvalitete života

U kliničkim studijama taj skup kriterija je validiran i na temelju njega definirana su određena stanja bolesti: poboljšanje i inaktivnost/remisija bolesti.

Poboljšanje bolesti definirano je kao poboljšanje barem 20% od početka bolesti u bilo koje tri ili više od ponuđenih temeljnih varijabli; najviše jedna od preostalih varijabli se smije pogoršati više od 30%, s time da ne smije uključivati mišićnu snagu.

Remisija bolesti je određena kriterijima:

- a) CK(kreatin kinaza) ≤ 150
- b) CMAS (engl. *Childhood Myositis Assessment Scale*) ≥ 48
- c) MMT (engl. *Manual Muscle Testing*) ≥ 78
- d) liječnikova procjena aktivnosti bolesti ≤ 0.2

Kriteriji kliničke remisije vrijede kako za bolesnike na lijekovima, tako i za bolesnike bez lijekova, s tim da moraju biti zadovoljena barem tri od četiri kriterija (Luca NJ, Feldman BM, 2012).

Donošenje jedinstvenih definicija mogućih stanja i ishoda bolesti osobito je važno jer se tako pomaže standardizaciji provođenja i izvješćivanja rezultata kliničkih istraživanja. Uz to, nastoji se osigurati usklađenost između liječnika pri evaluaciji aktivnosti bolesti, pri procjeni djelotvornosti primjenjene terapije i sveukupnog praćenja bolesnika u svakodnevnom kliničkom radu. Tijekom prošlog desetljeća razvijeno je nekoliko instrumenata za mjerenje i praćenje aktivnosti bolesti u djece oboljele od juvenilnog dermatomiozitisa.

Tako je primjerice razvijen DAS sustav (engl. *Disease Activity Scale*) koji obuhvaća nekoliko komponenti:

- a) funkcionalni status
- b) slabost mišića
- c) kožne promjene
- d) distribuciju kožnih promjena
- e) vaskulitis
- f) prisutnost Gottronovih papula

MDAAT (engl. *Myositis Disease Activity Assessment Tool*) je sustav razvijen za procjenu aktivnosti bolesti u mišićima i 6 organskih sustava, kao i za procjenu specifičnih manifestacija bolesti. CAT (engl. *Cutaneous Assessment Tool*) procjenjuje aktivnost bolesti u koži, kao i nastala oštećenja (ireverzibilne promjene), dok MDI (engl. *Myositis Damage Index*) procjenjuje nastala oštećenja u 9 organskih sustava (Rider LG et al, 2011).

Kao negativna strana ovih instrumenata naglašava se nedovoljno uključivanje bolesnika i njihovih roditelja u ocjenu boli, fizičke sposobnosti i kvalitete života.

Kako bi se u većoj mjeri u procjenu stanja i aktivnosti bolesti uključila i percepcija oboljelog djeteta i /ili roditelja, posljednjih godina porastao je interes da se uz liječnika također uključe i bolesnici i njihovi roditelji. Žele se razviti i usavršiti novi upitnici koji bi na temelju informacija dobivenih od roditelja/bolesnika (engl. PRO, parent/patient – reported outcomes) mogli dodatno pridonijeti donošenju optimalnih medicinskih odluka i uspjeha liječenja. Osim što analiza upitnika može poboljšati kvalitetu suradnje između zdravstvenih stručnjaka i korisnika zdravstvenih usluga (bolesnika/roditelja), oni se mogu koristiti kao izravni pokazatelji kvalitete medicinske skrbi, terapijskog učinka lijekova, zadovoljstva pruženim uslugama i postignutim zdravstvenim stanjem, a tijekom vremena mogu pružiti uvid u rezultate kvalitete usluga za potrebe revizije, izmjene, dopuna i/ili poboljšanja.

Do danas je razvijen niz upitnika za ocjenu PRO u djece s juvenilnim dermatomiozitisom: vizualno-analogne skale (VAS) za ocjenu stanja bolesti i inteziteta boli, formulari i upitnici za ocjenu funkcijske sposobnosti i kvalitete života (CHAQ od engl. *Child Health Assessment Questionnaire*; CHQ od engl. *Child Health Questionnaire*) (Rider LG et al, 2011). Međutim, još uvijek ne postoje upitnici dobiveni od bolesnika/roditelja za procjenu specifičnih manifestacija bolesti kao što su mišićna slabost i kožni osip, zadovoljstva tijekom i ishodom liječenja, procjenu učinaka i nuspojava lijekova.

Ove spoznaje potaknule su pedijatrijske reumatologe da razviju i vrednuju novi klinički instrument – multidimenzijski upitnik JDMAR (engl. *Juvenile Dermatomyositis Multidimensional Assessment Report*) za praćenje i procjenu zdravstvenog stanja djece s juvenilnim dermatomiozitisom. Njime se želi obuhvatiti sve do sada razvijene PRO bitne za juvenilni dermatomiozitis, omogućiti liječniku cjelokupan i sustavan uvid u stanje bolesnika na početku bolesti, ali i kasnije tijekom praćenja bolesnika: poboljšati suglasnost u izboru terapije između liječnika, roditelja i djeteta te poboljšati kvalitetu brige o bolesniku i cjelokupnu kvalitetu života.

JDMAR sadrži 15 pitanja koja ocjenjuju: *funkcijski status*, *razinu boli* (odabire se vrijednost na vizualno-analognoj skali VAS), *razinu umora* (putem VAS), *simptome uzrokovane bolešću u protekla 4 tjedna*, *aktivnost bolesti* (VAS), *trenutno stanje bolesti* (izraženo kao remisija, kontinuirana aktivnost i relaps), *tijek bolesti* (izražen kao znatno/blago poboljšanje, stabilno i blago/jako pogoršanje), *trenutno liječenje*, *nuspojave lijekova i suradljivost pri*

njihovu uzimanju, poteškoće vezane uz školu, kvalitetu života vezanu uz bolest, osjećaj općeg stanja (VAS) i zadovoljstvo tijekom i ishodom bolesti.

Posebna prednost ovog upitnika očituje se u tome što je praktičan za ispunjavanje u uvjetima svakodnevne kliničke prakse, jednostavan je, rješava se brzo, dvije postojeće verzije upitnika (za roditelje i bolesnike od 7 do 18) godina mogu se istovremeno i neovisno ispunjavati, dobiva se puno bitnih podataka na jednom mjestu, određene stavke iz upitnika mogu se primijeniti u daljnjim kliničkim israživanjima. Redovito ispunjavanje JDMAR-a trebalo bi postati rutinski dio svake kontrole bolesnika. Na taj način može se pratiti tijek bolesti i pravovremeno prepoznati novonastale promjene, čime se pozornost usmjerava na ona područja koja zahtijevaju dodatnu pozornost. Korištenjem ovog upitnika dobiva se širi uvid u narav, tijek i prognozu bolesti, ne samo na temelju laboratorijskih nalaza i liječnikove ocjene fizikalnog statusa, već i pomoću bitnih informacija prikupljenih od bolesnika i njihovih roditelja.

4. HIPOTEZA

JDMAR upitnik kojeg ispunjava bolesnik ili njegov roditelj daje pouzdane informacije i ne razlikuje se puno od liječnikove objektivne procjene:

- ukupne trenutne aktivnosti bolesti (VAS skala),
- stanja bolesti u vrijeme posjete (remisija/ perzistirajuća aktivnost/ relaps),
- tijeka bolesti od zadnjeg posjeta (znatno poboljšanje/ blago poboljšanje/ nepromijenjeno stanje/ blago pogoršanje/ znatno pogoršanje).

5. CILJEVI RADA

Nedavno su pedijatri reumatolozi razvili novi klinički instrument – multidimenzijski upitnik JDMAR (engl. *Juvenile Dermatomyositis Assessment Report*) za praćenje i procjenu zdravstvenog stanja djece s juvenilnim dermatomiozitisom.

Daljnji razvoj JDMAR upitnika zahtijeva nastavak istraživanja, s mogućnošću uvođenja izmjena i dopuna njegovog sadržaja utemeljenog na kliničkom iskustvu. Već je prepoznato da pojedina pitanja nisu dovoljno dobro i precizno oblikovana pa stoga ne mogu dati tražene odgovore na zadovoljavajući način.

Cilj ovog istraživanja je doprinijeti daljnjoj procjeni validnosti JDMAR upitnika, ispitati njegovu pouzdanost i primjenjivost u redovitoj kliničkoj praksi kroz usporedbu podataka dobivenih bolesnikovim ili roditeljevim ispunjavanjem upitnika s podacima iz standardnog obrasca kojeg ispunjava liječnik prilikom svakog pregleda bolesnika. Također želimo istražiti postoje li područja bitna za procjenu tijeka bolesti i njenog utjecaja na kvalitetu života i zadovoljstvo pruženom zdravstvenom skrbi koja nisu dovoljno zastupljena u upitniku ili pak zahtijevaju dodatnu razradu i upotrebu drugačijih mjera.

6. ISPITANICI I METODE

6.1 ISPITANICI

U ovo istraživanje uključeno je 9 djece u dobi od 8 do 18 godina s dijagnozom juvenilnog dermatomiozitisa (prema Peterovim i Bohanovim kriterijima) koja su se liječila na Zavodu za imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, u razdoblju od 2012. do 2013. godine. Od 9 ispitanika djevojčica je bilo 4, a dječaka 5.

6.2 MJERNI INSTRUMENTI

6.2.1 Procjena stanja bolesti od strane bolesnika/roditelja

U istraživanju je korišten hrvatski prijevod JDMAR upitnika o procjeni stanja juvenilnog dermatomiozitisa (engl. *The Juvenile Dermatomyositis Multidimensional Assessment Report*) pri čemu su upotrijebljene dvije verzije upitnika, jedna za bolesnika koji upitnik samostalno ispunjava ako je stariji od 7 godina, a druga za roditelja. Svi bolesnici i/ili roditelji ispunili su JDMAR upitnik, kao i liječnik standardni obrazac, u dva navrata u razmaku od 6 mjeseci. Nakon što je ispunio JDMAR obrazac roditelj ispunjava upitnik o općem zdravstvenom stanju djeteta – tzv. CHAQ obrazac – (engl. *Childhood Health Assessment Questionnaire*).

JDMAR upitnik se sastoji od 15 skupina pitanja za procjenu: općeg stanja, boli, umora, funkcionalnog statusa, aktivnosti i tijeka bolesti, bolešću uzrokovanih simptoma, nuspojava lijekova i suradljivosti pri njihovom uzimanju, kvalitete života i zadovoljstva tijekom i ishodom bolesti (Tablica 3).

Tablica 3. Skupine pitanja u JDMAR upitniku

- 1. Procjena funkcijskog stanja**
- 2. Bol (VAS)**
- 3. Umor (VAS)**
- 4. Bolešću uzrokovani simptomi**
- 5. Trenutna aktivnost bolesti**
- 6. Trenutno stanje bolesti**
- 7. Tijek bolesti**
- 8. Trenutno liječenje**
- 9. Lijekovi**
- 10. Nuspojave lijekova**
- 11. Suradljivost u liječenju**
- 12. Problemi u školi**
- 13. Ocjena kvalitete života**
- 14. Osjećaj općeg stanja**
- 15. Prihvatanje stanja od strane pacijenta**

VAS – vizualno-analogna skala

U ovom istraživanju posebna pozornost usmjerena je na pitanja vezana uz procjenu funkcijske sposobnosti, bolešću uzrokovanih simptoma, ukupne trenutne aktivnosti bolesti (izražene VAS skalom u rasponu od 0= bez aktivnosti do 10 = maksimalna aktivnost), stanja bolesti u vrijeme posjete (izraženo kao remisija/ kontinuirana aktivnost/ relaps), tijeka bolesti u odnosu na zadnji kontrolni pregled (izraženo kao znatno poboljšanje/ blago poboljšanje/ bez promjene/ blago pogoršanje/ jako pogoršanje).

6.2.2 Procjena stanja bolesti od strane liječnika

Korišten je standardni obrazac procjene stanja bolesti kojeg liječnik ispunjava prilikom svakog redovnog pregleda pacijenta. Retrospektivni podaci (JDM dijagnostički kriteriji, glavne manifestacije bolesti te bolesnikova terapija prije uključanja u studiju) su prikupljeni putem podataka iz povijesti bolesti. Prilikom uključanja u studiju učinjena je tzv. „cross-sectional procjena“, a 1 – 6 mjeseci nakon uključanja u studiju učinjena je druga procjena stanja bolesti.

Za procjenu mišićne snage korišten je:

- a) Kendallov priručnik za testiranje mišića MMT (engl. *Manual Muscle Testing*) kojim se unilateralno testira osam ključnih mišićnih skupina te boduje od 0= nema kontrakcije do 80= zadržana test pozicija usprkos snažnom pritisku;
- b) CMAS (engl. *Childhood Myositis Assessment Scale*) – skala za procjenu dječjeg miozitisa kojom se procjenjuju funkcionalne sposobnosti i njihovo trajanje, kao npr. podizanje glave i okretanje iz ležećeg u porbušni položaj.

Za procjenu aktivnosti bolesti korišten je sustav DAS (engl. *Disease Activity Score*) koji obuhvaća komponente: funkcionalni status, slabost mišića, kožne promjene i distribuciju istih, prisutnost vaskulitisa i Gottronovih papula. Raspon bodova kreće se od 0 = nema aktivnosti do 20 = maksimalna aktivnost.

Sustav sMDI (engl. *Simplified Myositis Damage Indeks*) je korišten pri procjeni nastalih oštećenja (ireverzibilne promjene).

Sveukupna aktivnost bolesti procijenjena je na temelju vizualno-analogne skale (VAS) pri čemu je 0 = bez aktivnosti, a 10 = maksimalna aktivnost.

Iz standardnog obrasca za ovo istraživanje iskorišteni su sljedeći podatci:

- a) procjena stanja bolesti u vrijeme posjete (izraženo kao remisija/ kontinuirana aktivnost/ relaps);
- b) procjena ukupne aktivnosti bolesti u slučaju kontinuirane aktivnosti ili relapsa (izraženo kao minimalna aktivnost/ umjerena aktivnost/ visoka aktivnost bolesti);

c) procjena tijeka bolesti u odnosu na zadnji posjet (izraženo kao jako poboljšanje/ malo poboljšanje/ nepromijenjeno stanje/ blago pogoršanje/ jako pogoršanje);

e) laboratorijski parametri (SE, CK, ALT, AST, LDH).

6.2.3 Laboratorijske pretrage

U svih bolesnika analizirali su se sljedeći laboratorijski pokazatelji postojanja i aktivnosti bolesti:

- kreatin-kinaza (CK)
- laktat-dehidrogenaza (LDH)
- alanin-aminotransferaza (ALT)
- aspartat-aminotransferaza (AST)
- brzina sedimentacije eritrocita (SE)

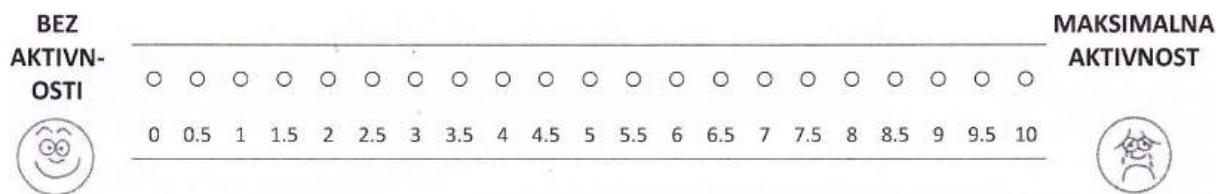
7. REZULTATI

U ovo istraživanje su uključena djeca u dobi od 8 do 18 godina s dijagnozom juvenilnog dermatomiozitisa (prema Peterovim i Bohanovim dijagnostičkim kriterijima) koja su se liječila na Zavodu za imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, u razdoblju od 2012. do 2013. godine. Od 9 ispitanika 4 su djevojčice, a 5 dječaka.

Prilikom dolaska na liječnički pregled, bolesnicima i/ili njihovim roditeljima ponuđeno je ispunjavanje JDMAR upitnika uz pojašnjenje svrhe i naravi njegove primjene. Svi ispitanici su ga dragovoljno ispunili (u dva navrata u razmaku od 6 mjeseci) i pristali na sudjelovanje u istraživanju. Ukoliko se radilo o djeci mlađoj od 7 godina, upitnik su ispunjavali roditelji. JDMAR je dobro prihvaćen od strane ispitanika, nismo dobili primjedbe niti sugestije vezane uz pojedina pitanja (postojala je mogućnost pisanja komentara). Naš sveukupni dojam o primjenjivosti i mogućnostima ispunjavanja upitnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi je vrlo zadovoljavajući.

Procjena ukupne trenutne aktivnosti bolesti (izraženo VAS skalom)

Nakon obrade podataka iz JDMAR upitnika i standardnog liječničkog obrasca, željeli smo usporediti razlikuju li se značajno ispitanikova procjena ukupne trenutne aktivnosti bolesti od liječnikove objektivne procjene. Taj je podatak i u upitniku i u obrascu izražen putem vizualno-analogne skale (VAS) pri čemu 0 na skali označava izostanak, a daljnje vrijednosti na skali porast aktivnosti bolesti (Slika 3).



Slika 3. Vizualno-analogna skala (VAS)

Liječnikova i pacijentova procjena aktivnosti bolesti putem VAS skale u oba navrata identična je u 8 slučajeva (45%). Dobiveni rezultati pokazuju kako se bolesnikova procjena aktivnosti bolesti (uzimajući u obzir moguće prisutne simptome kao što su slabost u mišićima, kožni osip, bolovi u zglobovima i oticanje zglobova) značajno razlikuje od liječnikove objektivne procjene.

Procjena stanja bolesti u vrijeme posjeta

Stanje bolesti u vrijeme posjeta izraženo je kao remisija (potpuni izostanak simptoma), perzistirajuća aktivnost (kontinuirano prisustvo simptoma) i relaps (ponovna pojava simptoma nakon perioda potpunog oporavka). Pri prvom pregledu liječnikova i pacijentova ocjena stanja bolesti identična je u 7 slučajeva, za 2 pacijenta liječnik je ocijenio kako je stanje bolesti teže u odnosu na procjenu bolesnika. Među ispitanicima, 5 ih je procijenilo da se nalazi u stanju remisije, a 4 bolesnika su se svrstala u skupinu „kontinuirana aktivnost“. Liječnik je procijenio da se 3 pacijenta nalaze u stanju remisije, u skupinu „kontinuirana aktivnost“ je svrstao 5 pacijenata, a u skupinu „relaps“ jednog pacijenta.

Pri drugom pregledu liječnikova i pacijentova ocjena stanja bolesti identična je u 7 slučajeva, za 2 pacijenta liječnik je stanje bolesti ocijenio težim u odnosu na procjenu bolesnika. U skupinu „remisija“ svrstalo se 6 pacijenata, a 3 pacijenta su zaokružila odgovor „kontinuirana aktivnost“. Liječnik je u skupinu „remisija“ svrstao 4 pacijenta, a u skupinu „kontinuirana aktivnost“ 5 pacijenata.

Usporedbom ovih podataka proizlazi kako ne postoji značajna razlika između pacijentove i liječnikove procjene stanja bolesti u vrijeme posjete (podudarnost 78%).

Tablica 4. Usporedba ispitanikove i liječnikove ocjene stanja bolesti

	REMISIJA	AKTIVNOST	RELAPS
ISPITANIK	11	7	0
LIJEČNIK	7	10	1

Procjena tijeka bolesti od zadnjeg posjeta

Uspoređujući procjenu tijeka bolesti od zadnjeg posjeta liječniku do trenutka ispunjavanja upitnika, pronađena je dobra korelacija između liječnikove i pacijentove ocjene tijeka bolesti. Pri prvom pregledu liječnikova i pacijentova ocjena tijeka bolesti identična je u 6 slučajeva, za 3 ispitanika liječnik je procijenio kako je tijek bolesti teži u odnosu na bolesnikovu/roditeljevu ocjenu stanja bolesti.

Pri drugom pregledu liječnikova i pacijentova ocjena tijeka bolesti identična je u 8 slučajeva, dok je za jednog ispitanika liječnik procijenio kako je tijek bolesti teži u odnosu na bolesnikovu/roditeljevu ocjenu tijeka bolesti od zadnje posjete.

Na temelju ovih rezultata prihvaćamo hipotezu o nepostojanju razlike između procjene tijeka bolesti od strane liječnika i ispitanika (podudarnost 78%).

Tablica 5. Usporedba ispitanikove i liječnikove ocjene tijeka bolesti

	JAKO POBOLJŠANJE	BLAGO POBOLJŠANJE	STABILNO	BLAGO POGORŠANJE	JAKO POGORŠANJE
ISPITANIK	4	8	6	0	0
LIJEČNIK	3	5	8	1	1

8. RASPRAVA

Juvenilni dermatomiozitis je najčešći idiopatski upalni miozitis u djece. Kao višesustavna bolest koja primarno zahvaća poprječnoprugaste mišiće i kožu, može biti značajan uzrok dugoročnog morbiditeta te tako utjecati na djetetov psihofizički i psihosocijalni razvoj, obitelj, odnose i cjelokupnu kvalitetu života. Stoga je važno pri planiranju liječenja, kao i pri liječenju, svakom bolesniku koji boluje od juvenilnog dermatomiozitisa individualno pristupiti.

Posljednjih godina porastao je interes da se uz liječnikovo vođenje i praćenje kliničkog tijeka bolesti, u određivanju aktivnosti i simptoma bolesti, subjektivnoj ocjeni mogućih psihofizičkih ograničenja i općenito kvalitete života, uključe bolesnici i njihovi roditelji. Danas se sve više razvijaju i usavršavaju upitnici koji bi pomoću informacija dobivenih od bolesnika/roditelja (engl. PRO, *parent/patient-reported outcomes*) mogli dodatno pridonijeti donošenju optimalnih medicinskih odluka i uspjehu liječenja te poboljšati suradnju između zdravstvenih stručnjaka i korisnika zdravstvenih usluga (bolesnika/roditelja).

Nedavno su pedijatri reumatolozi razvili novi klinički instrument – multidimenzijski upitnik JDMAR (engl. *Juvenile Dermatomyositis Multidimensional Assessment Report*) za praćenje i procjenu zdravstvenog stanja djece s juvenilnim dermatomiozitisom. Novost JDMAR upitnika je što on na jednom mjestu obuhvaća većinu dosada razvijenih PRO za juvenilni dermatomiozitis, uključujući procjenu bolešću uzokovanih simptoma, učinaka i nuspojava lijekova te zadovoljstvo tijekom i ishodom liječenja.

Cilj našeg istraživanja bio je, među ostalim, doprinijeti daljnjoj procjeni validnosti JDMAR upitnika te ispitati njegovu pouzdanost i primjenjivost u kliničkoj praksi.

U istraživanje smo uključili 9 pacijenata te smo analizirali 18 upitnika i 18 standardnih liječničkih obrazaca prikupljenih u razdoblju od 2012. do 2013. godine. Svi bolesnici i/ili roditelji ispunili su JDMAR upitnik, kao i liječnik standardni obrazac, u dva navrata u razmaku od šest mjeseci. Usmjerali smo se na nekoliko područja i pitanja iz upitnika koja smo mogli usporediti s podacima i nalazima dobivenima iz standardnog obrasca kojeg liječnik ispunjava prilikom svakog pregleda.

Rezultati koje smo dobili usporedbom procjene ukupne trenutne aktivnosti bolesti pokazuju kako ne možemo prihvatiti hipotezu da se bolesnikova procjena aktivnosti bolesti (uzimajući

u obzir moguće prisutne simptome kao što su slabost u mišićima, kožni osip, bolovi u zglobovima i oticanje zglobova) ne razlikuje značajno od liječnikove procjene. Potpuno jednaka ocjena stanja na vizualno-analognoj skali zabilježena je u 8 slučajeva (podudarnost 45%).

Analizom i usporedbom procjene stanja bolesti u vrijeme posjeta, koja je izražena kao remisija, perzistirajuća aktivnost i relaps, potvrdili smo hipotezu o nepostojanju značajne razlike u njenoj procjeni između ispitanika i liječnika. Liječnikova i pacijentova procjena identična je u 14 slučajeva, a za preostala 4 slučaja liječnik je stanje ocijenio težim u odnosu na ocjenu dobivenu od strane bolesnika (podudarnost 78%). Moguće je da navedena razlika proizlazi iz toga što pojmovi upotrijebljeni za procjenu stanja bolesti možda nisu dovoljno jasni ispitanicima ili liječnik pri procjeni stanja bolesti u obzir uzima puno više parametara. Također, nepodudarnosti su se mogle pojaviti i zbog ispitanikova brzopletog i/ili nedovoljno preciznog odgovaranja na pitanja.

Prilikom procjene tijeka bolesti od zadnjeg posjeta liječniku do trenutka ispunjavanja upitnika nije pronađena značajna razlika među zabilježenim podacima. Liječnikova i pacijentova procjena identična je u 14 slučajeva, dok je liječnik u 4 slučaja tijekom bolesti ocijenio težim u odnosu na procjenu ispitanika (podudarnost 78%). Mogući razlozi nepodudarnosti mogli bi biti vrlo slični onima vezanima uz pitanje procjene stanja bolesti u vrijeme posjete. Osim toga, razlike između ponuđenih kategorija stanja bolesti (jako poboljšanje/ blago poboljšanje/ nepromijenjeno stanje/ blago pogoršanje/ jako pogoršanje) vrlo su male pa se ispitanik vrlo lako može zabuniti i nedovoljno precizno ocijeniti napredovanje bolesti. U svakom slučaju bi bilo dobro pacijenta upozoriti da dobro razmisli prije nego zaokruži „približan“ odgovor.

9. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem pokazali smo praktičnu primjenjivost JDMAR upitnika, mogućnost njegova ispunjavanja u uvjetima svakodnevne kliničke prakse i jednostavnost rješavanja. Dvije postojeće verzije upitnika – upitnik za bolesnike starije od 7 godina i upitnik za roditelje mogu se istovremeno i neovisno rješavati, dobiva se puno bitnih podataka na jednom mjestu, određeni dijelovi upitnika mogu se koristiti u daljnjim kliničkim istraživanjima. Redovito ispunjavanje JDMAR-a trebalo bi postati rutinski dio u sklopu svake kontrole bolesnika. Na taj način mogu se pratiti novonastale promjene kliničke slike, odgovora na terapiju itd., čime se pozornost usmjerava na područja koja zahtijevaju dodatnu pozornost. Naši rezultati su pokazali kako JDMAR daje objektivno zadovoljavajuće podatke o stanju i tijeku bolesti. Nepodudarnosti između liječnikove i bolesnikove/roditeljeve procjene ukazuju na potrebu dodatnog unaprjeđenja forme upitnika i poboljšanja usklađenosti u ocjenjivanju pojedinih stanja od strane liječnika i pacijenta.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Mariji Jelušić-Dražić na svim stručnim savjetima i uloženom vremenu tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, sestri i bratu jer su uvijek bili uz mene pružajući mi nesebičnu potporu i ljubav.

Hvala mojim dragim prijateljima uz koje je sve lakše i ljepše.

11. LITERATURA

1. Al Mayouf S, Al Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin. Rheumatol* 2000;9:131–141.
2. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Biphosphonate use in childhood osteoporosis. *J. Clin.Endocrinol. Metabol* 2009;94:400-409.
3. Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, i sur. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile- onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine* 2008;87:70-86.
4. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology* 2006;45:990-993.
5. Bukovac LT, Perica M, Vidović M, Lamot L, Harjacek M. Juvenile dermatomyositis. *Reumatizam* 2012;59(2):63-72.
6. Christensen ML, Pachman LM, Schneiderman R, i sur. Prevalence of Coxsackie B virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1986;29:1365–1370.
7. Christopher-Stine L, Plotz PH. Myositis: an update on pathogenesis. *Current Opinion in Rheumatology* 2004;16:700-706.
8. Cooper GS, Miller FW, Pandey JP. The role of genetic factors in autoimmune disease: implications for environmental research. *Environ Health Perspec* 1999;107:693-700.
9. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, i sur. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3107-3111.
10. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Harrison's principles of internal medicine* 2001;2524–2529.
11. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, i sur. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993–2000.

12. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, i sur. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201-2212.
13. Harris-Love MO, Shrader J, Koziol D, i sur. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2009;48:134-139.
14. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatolog Treat* 2004;15:35–39.
15. Huber AM, Giannini E, Bowyer SL, i sur. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis care res* 2010;62:219-225.
16. Jelušić M. Juvenilni dermatomiozitis. U: Jelušić M, Malčić I i suradnici. *Pedijatrijska reumatologija*, Zagreb, Medicinska naklada 2014, str. 213-224.
17. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, i sur. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009;60:1825-1830.
18. Kobayashi I, Kawamura N, Okano M, i sur. Thrombocytopaenia in juvenile dermatomyositis. *Scand. J. Rheumatol* 2006;35:79-80.
19. Li CKC, Varsani H, Holton JL, i sur. MCH class I overexpression on muscles in early juvenilw dermatomyositis. *Journal of Rheumatology* 2004,31.605-609.
20. Luca NJ, Feldman BM. Disease Activity Measures in Pediatric Rheumatic Diseases. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:715352.
21. Luca NJ, Feldman BM. Pediatric rheumatic disease: defining clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Nature Reviews Rheumatology* 2012;8:638-639.
22. Maillard SM, Jones R, Owens CM, i sur. Quantitative assessments of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:558-564.
23. Maillard SM, Jones R, Owens CM, i sur. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2004;43:603-608.

24. Mamyrova G, Kleiner DE, James-Newton L, i sur. Late-onset gastrointestinal pain in juvenile dermatomyositis as a manifestation of ischemic ulceration from chronic endarteropathy. *Arthritis Rheum* 2007;57:881-884.
25. Manlhiot C, Liang L, Tran D, i sur. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology* 2008;47:526-529.
26. McCan LJ, Juggins AD, Maillard SM, i sur. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) – clinical characteristics from children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology* 2006;45:1255-1260.
27. McCann LJ, Garay SM, Ryan MM, i sur. Oropharyngeal dysphagia in juvenile dermatomyositis (JDM): an evaluation of videofluoroscopic swallow study (VFSS) changes in relation to clinical symptoms and objective muscle scores. *Rheumatology* 2007;46:1363-1366.
28. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, i sur. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003;49:300-305.
29. Miller ML, Smith RL, Abbott KA, i sur. Use of entanercept in chronic juvenile dermatomyositis (JDM). *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl):S306.
30. O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, i sur. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine (Baltimore)*, 2006;85:111–127.
31. Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol* 1989;16:1545–1547.
32. Omori CH, Silva CA, Sallum AM, i sur. Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(8):1186-94.
33. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, i sur. TNF-alpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor ALPHA, disease duration and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum* 2000;43:2368-2377.

34. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, i sur. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2005;53:166-172.
35. Pachman LM, Veis A, Stock S, i sur. Composition of calcifications in children with juvenile dermatomyositis: association with chronic cutaneous inflammation. *Arthritis Rheum* 2006;54:3345-3350.
36. Pope E, Janson A, Khambalia A, Feldman B. Childhood acquired lipodystrophy: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:947-950.
37. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:833-857.
39. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, i sur. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res* 2010;62:63-72.
40. Reed AM. Immunogenetic associations in childhood dermatomyositis. *Current Rheumatology Reports* 2000;2:212-215.
41. Reed AM, Stirling JD. Association of the HLA-DQA1*0501 allele in multiple racial groups with juvenile dermatomyositis. *Hum Immunol* 1995;44:131-135.
42. Reed AM, Ytterberg SR. Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:891-916.
43. Rider LG. Calcinosis in juvenile dermatomyositis: pathogenesis and current therapies. *Pediatr. Rheum. Online. J* 2003;1:2.
44. Rider LG. Outcome assessment in the adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:935-977.
45. Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, i sur. Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis. *J. Rheumatol* 2003;30:603-617.
46. Rider L, Li L, Chipman J, i sur. Biomarkers of juvenile dermatomyositis (JDM) aid in assessing disease activity over enzymes alone. *Arthritis Rheum* 2009;60:S565.

47. Rider LG, Werth VP, Huber AM, i sur. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis and inclusion body myositis. *Arthritis Care and Research*. 2011;63(suppl)11:S118-S157.
48. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, i sur. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology* 2008;47:877-880.
49. Rouster-Stevens KA, Gursahaney A, Ngai KL, i sur. Pharmacokinetic study of oral prednisolone compared with intravenous methylprednisolone in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis rheum* 2007;56:3125-3131.
50. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Ferriani V, Calvo I, Ganser G, i sur. The provisional PRINTO /ACR/ EULAR Disease activity core set for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis: a prospective validation study. *Arthritis rheum* 2008;59(1):4-13.
51. Scheja A, Elborgh R, Wildt M. Decreased capillary density in juvenile dermatomyositis and in mixed connective tissue disease. *J. rheumatol* 1999;26:1377-1381.
52. Schwartz T, Sanner H, Husebye T, i sur. Cardiac dysfunction in juvenile dermatomyositis; a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5):766-71.
53. Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:646-654.
54. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, i sur. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2007;56:3125-3131.
55. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman B. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2008;58:3585-3592.
56. Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995;34:732-736
57. Trapani S, Camiciotoli G, Vierucci A, i sur. Pulmonary involvement in juvenile dermatomyositis: a two-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:216-220.

58. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Practice and Research in Clinical Rheumatology* 2009;23:655-678.
59. Wood MW, McNeill E, Mims JW, Wright SC Jr. Dysphonia and dermatomyositis: an unusual manifestation. *Indian J Dermatol.* 2012;57(5):371-4.
60. Yajima N, Wakabayashi K, Odai T, et al. Clinical features of hemophagocytic syndrome in patients with dermatomyositis. *J. Rheumatol* 2008;35:1838-1841.

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime	Iva Vukšić
Država rođenja	Bosna i Hercegovina
Mjesto rođenja	Mostar
Datum rođenja	30.3.1990.

Obrazovanje	2008.-2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2004.-2008. Opća Gimnazija Ljubuški
--------------------	--

Jezici

Materinji	Hrvatski
Strani	Engleski; Talijanski

Aktivnosti

2014. tečaj StEPP

2013. demonstratorica na Klinici za pedijatriju, KBC Zagreb

2012. – aktivna članica Studentske pedijatrijske sekcije

2011. – članica CROMSIC organizacije

Interesi

Književnost; putovanja