Sistemski eritemski lupus, od dječje do odrasle dobi

Novoselec, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:607908

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Maja Novoselec

Sistemski eritemski lupus, od dječje do odrasle dobi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Maja Novoselec

Sistemski eritemski lupus, od dječje do odrasle dobi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za pedijatriju, Zavod za imunologiju, reumatologiju, alergologiju i respiracijske bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Marije Jelušić Dražić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Sadržaj

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD 1

3.1. Klasifikacijski kriteriji 1

3.2. Epidemiologija 3

3.3. Klinička slika 5

3.3.1. Gastrointestinalni sustav 5

3.3.2. Hematološki poremećaji 6

3.3.3. Endokrinološki sustav 6

3.3.4. Kardiovaskularni sustav 7

3.3.5. Pluća 7

3.3.6. Mukokutani simptomi 8

3.3.7. Muskuloskeletni sustav 9

3.3.8. Neuropsihijatrijske promjene 10

3.3.9. Bubrežna bolest 10

3.4. Procjena aktivnosti bolesti i oštećenja 13

3.4.1. SLEDAI-2K 13

3.4.2. SLICC/ACR INDEKS OŠTEĆENJA 16

4. CILJEVI RADA 18
5. ISPITANICI I METODE 19
5.1. Laboratorijske pretrage 19
6. REZULTATI 20
7. RASPRAVA 27
8. ZAKLJUČAK 30
9. ZAHVALE 31
10. LITERATURA 32
11. ŽIVOTOPIS 36

1. SAŽETAK

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS, OD DJEČJE DO ODRASLE DOBI, MAJA NOVOSELEC

Sistemski eritemski lupus (SLE) je autoimunosna, kronična multisistemska bolest nepoznate etilogije koja može zahvatiti sve organske sustave. Bolest se odlikuje raznolikom kliničkom slikom te povremenim egzacerbacijama i remisijama. Imunološki nalazi i klinički simptomi su jednaki u odraslih i u djece, ali djeca imaju mnogo aktivniju bolest, težu kliničku sliku i zahvaćen veći broj organa te veću mogućnost razvoja oštećenja tijekom vremena. Za procjenu aktivnosti bolesti i oštećenja u pacijenata sa SLE-om koriste se upitnici, kao što su SLEDAI-2K (engl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*) i SLICC/ACR indeks oštećenja (engl. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*). Cilj našeg istraživanja bio je usporediti SLEDAI-2K indeks aktivnosti u pacijenata sa SLE-om u vrijeme dijagnosticiranja bolesti u dječjoj dobi, sa SLEDAI-2K indeksom aktivnosti u tih istih pacijenata u odrasloj dobi te odrediti SLICC/ACR indeks oštećenja u odrasloj dobi. U istraživanje je uključen dio pacijenata u dobi od 1 do 18 godina, kojima je u razdoblju od 1991.- 2016. godine u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb, utvrđena dijagnoza SLE-a prema ACR kriterijima iz 1997. godine. Od 95-ero djece, u ovo istraživanje uključeno je 48 pacijenata (42 žene i 6 muškaraca) koji su do kraja 3. mjeseca 2017. godine postali punoljetni i nastavili se liječiti u KBC-u Zagreb. U dječjoj dobi prosječna vrijednost SLEDAI-2K indeksa aktivnosti iznosila je 19,25 (7 – 42), a u odrasloj dobi 7,125 (0 – 30). SLICC/ACR indeks oštećenja prisutan je bio u 20 pacijenata (41,67%) sa prosječnom vrijednošću od 1,55 (0 – 5). U 32 pacijenta (66,67%) je došlo do poboljšanja bolesti, u 3 pacijenta (6,25%) je došlo do pogoršanja, u 6 pacijenata (12,5%) nije došlo do velikih promjena u aktivnosti, a 7 pacijenata (14,58%) je bilo u remisiji. Katarakta (16,67%), erozivni artritis (6,25%) i avaskularna nekroza (6,25%) su bila najčešća oštećenja koja su se razvila u bolesnika. U dječjoj dobi, prilikom postavljanja dijagnoze bolest je vrlo aktivna, dok u odrasloj dobi dolazi do sniženja aktivnosti bolesti. Veća aktivnost bolesti u dječjoj dobi, povezana je s razvojem kasnijeg oštećenja organa.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, aktivnost bolesti, oštećenje

2. SUMMARY

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, FROM CHILDHOOD TO ADULTHOOD, MAJA NOVOSELEC

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune, chronic multisystemic disease of unknown etiology which can interfere with all organic systems. Disease is characterized by a variety of clinical presentation and by periods of flares or remission. Immunological tests and clinical presentations are similar in adults and in children, but children with SLE tend to have a much more active disease at onset, a severe clinical presentation with higher rates of organ involvement, and a greater chance of developing damage over time. Questionnaires, such as SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000) and SLICC/ACR Damage Index (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology), are used to evaluate the disease activity and damage in patients with SLE. The aim of our study was to compare the SLEDAI-2K activity index in patients with childhood-onset SLE at the time of diagnosis with the SLEDAI-2K activity index in these same patients in adulthood, and to determine the SLICC/ACR damage index in adulthood. The study included a part of patients aged 1 to 18 years, who were diagnosed with SLE according to ACR criteria at the Department of Paediatrics, University Hospital Centre Zagreb, Croatia during the period of 1991 - 2016. Out of 95 children, this study included 48 patients (42 women and 6 men) who reached the age of 18 until the end of March 2017, and continued to be treated in University Hospital Centre Zagreb. In childhood, the average SLEDAI-2K score was 19.25 (7-42) and in adult age 7,125 (0-30). The SLICC / ACR damage index was present in 20 patients (41.67%) with an average value of 1.55 (0-5). In 32 patients (66.67%) there was an improvement in the disease, 3 patients (6.25%) had deteriorated, 6 patients (12.5%) had no major changes in activity and 7 patients (14.58%) was in remission. Cataract (16.67%), erosive arthritis (6.25%) and avascular necrosis (6.25%) were the most common items of damage developed in the patients. Children with SLE have very active disease at diagnosis, while in the adult age the disease activity is reduced. More active disease in childhood is associated with the development of organ damage over time.

Key words: systemic lupus erythematosus, disease activity, damage

3. UVOD

Sistemski eritemski lupus (SLE) je kronična, multisistemska autoimunosna bolest nepoznate etiologije, obilježena sistemskom upalom krvnih žila i vezivnog tkiva. Bolest može zahvatiti sve organe i dijelove tijela, a osobito zahvaća kožu, zglobove, bubrege, pluća, srce i središnji živčani sustav. Smatra se da je uzrokovana kombinacijom genskih, okolišnih i hormonskih čimbenika. Bolest je obilježena abnormalnom proizvodnjom organospecifičnih autoantitijela koja su usmjerena protiv nuklearnih i citoplazmatskih antigena uz posljedično stvaranje cirkulirajućih imunokompleksa. Depoziti cirkulirajućih imunokompleksa dovode do upalnih lezija, ponajprije u bubrezima, a zatim i u koži, mozgu, srcu, plućima, slezeni, peritoneju i probavnom sustavu. Imunološki nalazi i klinički simptomi su jednaki u odraslih i u djece sa SLE-om, ali djeca imaju agresivniji tijek bolesti, težu kliničku sliku i zahvaćen veći broj organa.(1) Za SLE koji započinje u dječjoj dobi je dogovoreno da je ispravan naziv *childhood onset* SLE (cSLE).(7)

Više većih kliničkih studija je pokazalo da je SLE koji je počeo u dječjoj dobi (cSLE) mnogo aktivniji i povezaniji s više trajnih oštećenja nego SLE koji je nastupio u odrasloj dobi (aSLE, prema *adult onset* SLE).(2) U djece je veća učestalost neuroloških i bubrežnih simptoma.(5) Kod cSLE se češće radi biopsija bubrega, dijaliza ili je kasnije potrebna transplantacija bubrega, češće se javljaju konvulzije te postoji veći rizik od infarkta miokarda. U odraslih su češće bolesti pluća.(3) Djeca dobivaju mnogo intenzivniju terapiju, češće se koristi liječenje s kortikosteroidima i imunosupresivima. U usporedbi s odraslima djeca imaju značajno više oštećenja povezanih s primjenom kortikosteroida, kao što su katarakta i avaskularna nekroza.(4)

3.1. Klasifikacijski kriteriji

Za klasifikaciju SLE-a u dječjoj dobi koriste se kriteriji Američkoga reumatološkog društva, ACR (engl. *American College of Rheumatology*) za odrasle iz 1982. godine, koji su revidirani 1997. godine. Od ukupno 11 kriterija, istodobna prisutnost 4 ili više ima vrlo visoku osjetljivost i specifičnost za dijagnozu cSLE (Tablica 1).(6)

Tablica 1. Revidirani kriteriji Američkoga reumatološkog društva (ACR, engl. *American College of Rheumatology*) iz 1997. godine za klasifikaciju i dijagnozu sistemskoga eritemskog lupusa (6)

	KRITERIJ	DEFINICIJA
1.	leptirasti osip	makulopapulozni osip na malarnim prominencijama koji štedi nazolabijalne brazde
2.	diskoidni osip	eritematozni, indurirani plakovi s hiperkeratotičnim ljuskama
3.	fotosenzitivnost	abnormalna reakcija na Sunčevo svijetlo koje uzrokuje ili pojačava kožni osip (na temelju anamneze ili pregleda)
4.	oralne ulceracije	bezbolne nazofaringealne ili oralne ulceracije (mora evidentirati liječnik)
5.	artritis	neerozivni artritis koja zahvaća 2 ili više zgloba
6.	serozitis	a) pleuritis – anamneza pleuritične boli ili pleuritično trenje pri auskultaciji ili klinički dokaz pleuralnog izljeva b) perikarditis – dokazan EKG-om ili perikardijalno trenje ili dokaz perikardijalnog izljeva
7.	bubrežni poremećaji	a) proteinurija (> 0,5mg/dan ili 3+ na test traci) i/ili b) stanični cilindri (eritrocitni, hemoglobinski, granularni, tubularni ili miješani)
8.	neuropsihijatrijski poremećaji	a) epileptični napadaji (tipa grand mal) i/ili b)psihoza (u odsutnosti lijekova ili metaboličkih poremećaja koji bi mogli uzrokovati ta stanja, npr. ketoacidoza, uremija, elektrolitska neravnoteža)
9.	hematološki poremećaji	a) hemolitička anemija s retikulocitozom ili b) leukopenija manja od 4.000/ml pri 2 ili više mjerenja ili c) limfocitopenija manja od 1.500/ml pri barem 2 mjerenja ili d) trombocitopenija manja od 100.000/ml (bez podataka o lijekovima koji bi je mogli uzrokovati)
10.	imunološki poremećaji	a) pozitivna anti-dsDNA protutijela ili b) pozitivna anti-Sm protutijela ili c) pozitivna antifosfolipidna protutijela (visoki titar IgG ili IgM antikardiolipinskih protutijela, pozitivni test na lupusni antikoagulant ili lažno pozitivna serologija na sifilis)
11.	antinuklearna protutijela (ANA)	pozitivan test na antinuklearna protutijela (u odsutnosti lijekova koji bi ga mogli uzrokovati)

Kriteriji ACR-a su prije svega klasifikacijski, ali u praksi se često koriste kao dijagnostički kriteriji. Postoje bolesnici koji ne zadovoljavaju 4 klasifikacijska kriterija, a imaju jasno dijagnosticiran SLE. Također, postoje parametri koji su važni u kliničkom radu, a nisu uključeni u klasifikacijske kriterije. Zbog svega navedenoga, međunarodna grupa autora posvećena istraživanju SLE-a (SLICC engl. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), objavila je 2012. godine nove klasifikacijske kriterije za SLE. Prema novim kriterijima, također je potrebno najmanje 4 klasifikacijskih kriterija uz obveznu prisutnost i kliničkih i seroloških kriterija (barem 1 klinički i 1 laboratorijski kriterij). Također, za klasifikaciju SLE-a dovoljna je prisutnost antinuklearnih protutijela (ANA) ili protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA (anti-dsDNA) uz samo biopsijom dokazan lupus nefritis. SLICC klasifikacijski kriteriji koriste se u kliničkim istraživanjima, ali i u kliničkom radu kao dodatni kriteriji, dok su revidirani ACR kriteriji još uvijek zlatni standard (Tablica 2).(7)

3.2. Epidemiologija

Posljednjih nekoliko desetljeća incidencija SLE-a se povećava. SLE u dječjoj dobi pojavljuje se u cijelom svijetu, a incidencija i prevalencija ovise o spolu i zemljopisnom području. Djevojčice obolijevaju puno češće nego dječaci (5:1), a u razdoblju puberteta taj je omjer manji (3:1). U dječjoj dobi bolest najčešće započinje u doba puberteta, a iznimno je rijetka prije 5 godine života. Incidencija je najviša u ženske djece crne rase afričkog podrijetla 3,4/100.000, a najniža u muške djece bijele rase 0,4/100.000. U 15-20% odraslih bolest počinje u dječjoj dobi. Najčešće se javlja u žena generativne dobi od 19.-29. godine života.(1, 7)

Prema novijim podacima, incidencija SLE-a u djece u Americi iznosi 2,22/100.000, a prevalencija 9,73/100.000 djece godišnje između 3 i 18 godine života. U odraslih u Americi incidencija iznosi 23,2/100.000, a prevalencija 143,7/100.000 stanovnika godišnje.(2)

Prema velikoj studiji rađenoj u Republici Hrvatskoj incidencija SLE-a u dječjoj dobi, u razdoblju od 1991.-2010. godine, iznosila je 1-15/1.000.000 djece. Incidencija u djevojčica iznosila je 2-23/1.000.000, a u dječaka 0-7/1.000.000 djece godišnje.(8)

Tablica 2. SLICC klasifikacijski kriteriji (engl. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) za sistemski eritemski lupus (SLE) (33)

KLINIČKI KRITERIJI	
1. Akutni kutani lupus	Lupus s leptirastim eritemom, bulozni lupus, toksična epidermalna nekroliza (varijanta SLE), makulopapulozni lupusni osip, fotosenzitivni lupusni osip (u odsutnosti dermatomiozitisa)
2. Kronični kutani lupus	Klasični diskoidni lupus, lokalizirani (iznad vrata) ili generalizirani (iznad i ispod vrata), hipertrofični (verukozni) lupus, lupus panikulitis (profundus), mukozni lupus, eritematozni tumidus lupus, perniciozni lupus, diskoidni lupus/preklapajući lichen planus
3. Oralni ulkusi	Nepčani, bukalni, jezični ili nazalni ulkusi (u odsutnosti drugih uzroka, kao što su vaskulitis, Behcetova bolest, infekcije, upalne bolesti crijeva, reaktivni artritis i kisela hrana)
4. Neožiljkavajuća alopecija	Difuzno stanjivanje ili lomljivost kose (u odsutnosti drugih uzroka kao što su alopecija areata, nedostatak željeza, lijekovi i androgena alopecija)
5. Sinovitis koji zahvaća 2 ili više zgloba	Karakteriziran oticanjem ili izljevom ili bolna osjetljivost u 2 ili više zglobova i jutarnja ukočenost koja traje najmanje pola sata
6. Serozitis	Tipični pleuritis koji traje dulje od jednog dana ili pleuralni izljev ili pleuralno trenje Tipična perikardijalna bol (bol koja se smanjuje naginjanjem prema naprijed), koja traje dulje od jednog dana ili perikardijalni izljev ili perikardijalno trenje ili perikarditis na EKG-u
7. Bubrežni	Omjer proteina i kreatinina u urinu (ili 24-satnom urinu) koji je veći od 500mg/24h ili eritrocitni cilindri
8. Neurološki	Konvulzije, psihoza, višestruki mononeuritis (u odsutnosti drugih poznatih uzroka kao što je primarni vaskulitis), mijelitis, periferna ili kranijalna neuropatija (u odustnosti drugih poznatih uzroka kao što je primarni vaskulitis, šećerna bolest ili infekcija), akutno konfuzno stanje (u odsutnosti drugih uzroka kao što su toksično-metabolički, uremija, lijekovi
9. Hemolitička anemija	
10. Leukopenija	<4.000/mm³ barem u jednom mjerenju (u odsutnosti drugih poznatih uzroka kao što su Feltyev sindrom, lijekovi ili portalna hipertenzija) ili
Limfocitopenija	<1.000/mm³ barem u jednom mjerenju, (u odsutnosti drugih poznatih uzroka kao što su kortikosteroidi, lijekovi i infekcija)
11. Trombocitopenija	<100.000/mm³ barem u jednom mjerenju (u odsutnosti drugih poznatih uzroka kao što su lijekovi, portalna hipertenzija i TTP
IMUNOLOŠKI KRITERIJI	
1. ANA	Iznad laboratorijskih referentnih vrijednosti
2. Anti-dsDNA	Iznad laboratorijskih referentnih vrijednoxti (osim ELISA, kada treba biti 2x iznad laboratorijskih referentnih vrijednosti)
3. Anti-SM	Prisutnost protutijela na Sm nuklearni antigen
4. Antifosfolipidna protutijela	LAC, lažno pozitivan RPR, srednji ili visoki titar Antikardiolipinskih protutijela (IgA, IgG, IgM), anti-β2 glikoprotein (IgA, IgG, IgM)
5. Snižen komplement	Snižen C3, C4, CH50
6. Pozitivan direktni Coombsov test	U odsutnosti hemolitičke anemije

3.3. Klinička slika

SLE je multisistemska upalna bolest, koja zahvaća mnoge organe, zbog toga je i klinička slika vrlo raznolika i razlikuje se među bolesnicima. Tijek bolesti obilježen je povremenim egzacerbacijama i remisijama.(1) Na početku bolesti, bolesnici se najčešće prezentiraju hematološkim promjenama, kožnim promjenama, muskuloskeletnim simptomima, bubrežnom bolešću i vrućicom. Trećina djece može imati atipične simptome, najčešće gastrointestinalne, koji se shvate kao apendicitis i vode nepotrebnoj laparotomiji.(10) Na početku bolesti, 40-90% djece ima opće simptome, kao što su vrućica, slabost i gubitak tjelesne mase.(15)

U rijetkim slučajevima, bolest se može prezentirati i kao difuzno alveolarno krvarenje (DAH) (11), tamponada srca (12) ili čak akutnim epiglotitisom.(13)

Početni simptomi bolesti mogu biti vrlo raznoliki i ozbiljni, na SLE bi trebalo posumnjati u svakog adolescenta sa vrućicom, povišenom sedimentacijom eritrocita i neobjašnjenom disfunkcijom nekog organa.(10)

3.3.1. Gastrointestinalni sustav

Gastrointestinalni sustav je često zahvaćen u djece sa SLE-om, većinom na početku bolesti. Zahvaćanje probavnog sustava bilježi se u 19% djece. Najčešći simptom je abdominalna bol, najčešće kao posljedica ascitesa i pankreatitisa, rjeđe kao posljedica liječenja ili infekcije. Ostali simptomi uključuju povraćanje, proljev, disfagiju, melenu, hematemezu i sliku akutnog abdomena. Rijetko se pojavljuje lupusni peritonitis, crijevni vaskulitis, akalkulozni kolecistitis i CIPO (engl. *Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction*). Crijevni vaskulitis nastaje kao posljedica arteritisa i venulitisa malih krvnih žila crijeva i mezenterija te može dovesti do infarkta crijeva. Očituje se bolovima, povraćanjem, konstipacijom i gubitkom na težini.(14)

3.3.2. Hematološki poremećaji

Hematološke poremećaje razvija 39% djece sa SLE-om.(15) Najčešći poremećaji su anemija, leukopenija i trombocitopenija. Najčešći oblik anemije je anemija kronične bolesti, iako se može razviti i hemolitička anemija. Anemija je obično blaga do umjerena i normocitna normokromna, ali s vremenom može postati mikrocitna i hipokromna.(16)

Leukopeniju (< 4000 leukocita/mm³) nalazimo u 42-74% djece sa SLE tijekom trajanja bolesti, najčešće se radi o limfopeniji (< 1.500 limfocita/mm³).(16) Vrijednosti limfocita se mijenjaju sa aktivnošću bolesti i u uzajamnoj su vezi s razinom anti-dsDNA protutijela. Limfopenija se povezuje s neuropsihijatrijskim i mukokutanim simptomima u cSLE.(17) Neutropenija se pojavljuje u 12-15% djece i povezana je s trombocitopenijom i neuropsihijatrijskim poremećajima.(16)

Trombocitopenija (<100.000 trombocita/mm³) se javlja u 25-30% cSLE i u vezi je s prisutnošću antifosfolipidnih i antitrombocitnih protutijela.(16) Kao početni simptom može se javiti u oko 15% djece. Smatra se da će 20-30% djece sa autoimunom idiopatskom trombocitopeničnom purpurom i pozitivnim antinuklearnim protutijelima razviti SLE.(15)

3.3.3. Endokrinološki sustav

U pacijenata sa SLE može doći do autoimunih poremećaja štitnjače koji se nalaze u oko 15-20% djece (16), a u 40% djece nalazimo pozitivna antitireoidna protutijela.(1) U djece sa SLE mogu se naći i povećane razine FSH, LH i prolaktina. U djevojaka sa cSLE, menarha u prosjeku kasni oko jednu godinu. Kašnjenje u pubertetu povezano je s duljim trajanjem bolesti i primjenom većih doza kortikosteroida. U dječaka sa cSLE može doći do abnormalnosti sjemene tekućine, smanjene veličine testisa, visoke razine gonadotropina i disfunkcije Sertolijevih stanica, što je u najvećoj mjeri povezano s primjenom imunosupresiva.(16)

3.3.4. Kardiovaskularni sustav

Perikarditis je najčešća srčana komplikacija SLE-a te se pojavljuje u 17-33% pacijenata, neovisno o dobi.(16) Ostale komplikacije uključuju miokarditis, bolest srčanih zalistaka i koronarnu srčanu bolest.(15) Neinfektivni verukozni endokarditis, tzv. Libman-Sacksov, također je moguća komplikacija koja najčešće zahvaća mitralnu i aortalnu valvulu te može dovesti do valvularne regurgitacije ili stenoze. Abnormalnosti zalistaka pojavljuju se u do 35% pacijenata sa lupusom, a u pacijenata koji su pozitivni na fosfolipidna protutijela taj se postotak diže na 48%.(18) Koronarna srčana bolest može nastati zbog arteritisa koronarnih krvnih žila ili ateroskleroze. Ishemija miokarda opisana je u 16% asimpomatske djece. Prerana koronarna srčana bolest i ubrzana ateroskleroza uzrok su značajnog morbiditeta i mortaliteta u tih pacijenata. Dislipidemija, hipertenzija, hiperinzulinemija i pretilost uzrokovana kortikosteroidima samo su neki od rizičnih čimbenika za ubrzanu aterosklerozu u cSLE.(15)

3.3.5. Pluća

Simptomatske i asimptomatske promjene na plućima opisane su u do 60% djece sa SLE-om. Najčešće su restriktivne plućne bolesti sa oštećenjem difuzije. „*Shrinking lung syndrome*“, restriktivna plućna bolest u kojoj dolazi do paralize dijafragme je vrlo rijetka komplikacija.(16) Promjene na plućima variraju od subkliničkih do teških, po život opasnih stanja. Najčešća klinička manifestacija je pleuritis, zatim pneumonitis, pneumonija, pneumotoraks, plućna hipertenzija i krvarenje.(15) Plućno krvarenje je rijetka komplikacija lupusa povezana s visokim mortalitetom i kao početni simptom lupusa opisana je u 11-20% slučajeva.(11)

3.3.6. Mukokutani simptomi

Kožne promjene su vrlo česte, i u djece i odraslih sa SLE, te se pojavljuju u 60-80% slučajeva. Najčešće lezije su malarni osip lica, fotosenzitivnost, kožni vaskulitis i ulceracije oralne i nosne sluznice. Ostali simptomi uključuju generalizirani lupusni osip, Raynaudov fenomen, neožiljkavajuću alopeciju i *livedo retikularis*. U usporedbi s odraslima u djece se rjeđe pojavljuju subakutne kožne lezije, diskoidni osip i *livedo retikularis*. Prema klasifikaciji kožne promjene dijelimo na specifične i nespecifične.(19)

Specifične kožne promjene

Akutne kožne promjene (ACLE, engl. *Acute cutaneous lupus erithematosus*) uključuju lokalizirani i generalizirani osip koji je osjetljiv na ultraljubičasto (UV) zračenje. Malarni ili leptirasti osip lica je najčešći oblik, koji karakteristično simetrično zahvaća obraze uz poštedu nazolabijalnog nabora. Osip može zahvatiti i uši te može nalikovati na dermatitis lica. Pojavljuje se u 44-85% djece sa SLE. Generalizirani osip se javlja u 30% cSLE, obilježen je difuznim makulopapuloznim osipom koji se javlja na dijelovima tijela koji nisu izloženi Sunčevim zrakama.

Subakutne kožne promjene (SCLE, engl. *Subacute cutaneous lupus erithematosus*) su izrazito rijetke u djece. Pojavljuju se u dva oblika, kao anularne ili policikličke lezije i kao papuloskvamozne ili psorijatiformne lezije.

Kronične kožne promjene (CCLE, engl. *Chronic cutaneous lupus erithematosus*) uključuju diskoidni lupus, koji se javlja u manje od 10% djece. Promjene se najčešće nalaze na tjemenu, licu i ušima, a karakterizirane su ograničenim papuloskvamoznim lezijama, atrofijom kože, teleangiektazijama i zacjeljuju ožiljcima. U djece s diskoidnim lupusom postoji rizik od oko 25% da će bolest prijeći u SLE, a rizik je još veći u djece sa obiteljskom anamnezom autoimunih reumatskih bolesti.(19)

Nespecifične kožne promjene

Kožni vaskulitis obično zahvaća male krvne žile, očituje se u obliku petehija i purpure i najčešće se nalazi na licu, dlanovima i stopalima. Specifične oralne ulceracije su bezbolne i najčešće se pojavljuju na tvrdom nepcu. Nespecifične oralne ulceracije, tj afte su obično bolne multiple lezije na bukalnoj sluznici, usnama i nosnom septumu. Oralne i nosne ulceracije tipično nalazimo za vrijeme aktivne faze bolesti. *Livedo retikularis* i Raynaudov fenomen nalazimo u 6-12% djece sa SLE. *Livedo retikularis* se češće nalazi u pacijenata sa antifosfolipidnim sindromom, a obilježen je pojavom eritematoznih, cijanotičnih i mrežolikih diskoloracija, obično na donjim udovima. Raynaudov fenomen nastaje kao posljedica jakog vazospazma kao odgovor na hladnoću ili stres. Klasično se, najčešće na prstima, izmjenjuju bljedilo, cijanoza i na kraju eritem. (19)

3.3.7. Muskuloskeletni sustav

Muskuloskeletini sustav je često zahvaćen i u djece i u odraslih sa SLE. Artritisi su češći u djece, dok su artralgije i mialgije češće u odraslih sa SLE.(16) Artritis se javlja u više od tri četvrtine cSLE. Očituje se u obliku simetričnog, neerozivnog bolnog poliartritisa, koji zahvaća i male i velike zglobove. Artritis može biti i jedini simptom lupusa.(15)

Mialgije se nalaze u 20-30% djece sa SLE, dok su miozitisi rjeđi. Simptomi muskuloskeletnog sustava mogu je javiti i kao komplikacija liječenja SLE-a, kao što je osteoporoza, avaskularna nekroza i zastoj u rastu.(15)

Neke studije su pokazale da su osteopenia i osteoporoza više povezane s dužinom trajanja bolesti, nego sa kumulativnim dozama kortikosteroda. Osteopenija je nađena u oko 38 %, a osteoporoza u oko 20% cSLE.(20)

3.3.8. Neuropsihijatrijske promjene

Prije i u vrijeme postavljanja dijagnoze SLE-a, neuropsihijatrijske simptome ima oko 28-40% djece, a prevalencija promjena se kreće između 22-95% u djece sa SLE.(21) Glavobolja je najčešći simptom koji se javlja u oko 38% cSLE i u oko 73% neuropsihijatrijskog SLE.(22) Česti su poremećaji raspoloženja, psihoze, cerebrovaskularne bolesti, epileptički napadaji, neurokognitivna disfunkcija i periferna neuropatija. Depresija je vrlo česta i najčešći je poremećaj raspoloženja. Cerebrovaskularne bolesti nalaze se u oko 25% cSLE, a 20% djece razvija psihozu obično sa vidnim halucinacijama. Neurokognitivni poremećaji, kao što su poremećaji koncentracije, gubitak pamćenja javljaju se u 30-60% cSLE. U 15-25% cSLE nađena je cerebralna venska tromboza koja se očituje jakim glavoboljama i često se nalazi u lupus antikoagulant pozitivnih pacijenata.(16)

Bolest se rijetko prezentira neuropsihijatrijskim poremećajima, ali opisani su slučajevi u kojima je bolest počela kao moždani pseudotumor (22), encefalitis s ataksijom (23) ili koreja.(24) Moždani pseudotumor je rijetko uzrok glavobolje i obično se javlja za vrijeme aktivne faze lupusa. Karakteriziran je povišenim intrakranijalnim tlakom i papiledemom, te može rezultirati sljepoćom.(22) Koreja je također rijetka komplikacija SLE-a, smatra se da je patogeneza povezana s antifosfolipidnim protutijelima ili antineuronalnim protutijelima u likvoru, koji su nađeni u povišenoj koncentraciji u tih pacijenata. Također, u nekim studijama je nađena povezanost između antiribosomalnih P protein protutijela i neuropsihijatrijskih poremećaja u pacijenata sa SLE.(24)

Neuropsihijatrijski poremećaji su važan uzrok morbiditeta i trajnog oštećenja, a ujedno su i treći uzrok mortaliteta u cSLE. Važna je rana dijagnoza, a slikovne tehnike mozga u tih pacijenata mogu biti normalne, a opet u asimptomatskih pacijenata mogu biti patološke, što predstavlja poteškoće u dijagnozi.(15)

3.3.9. Bubrežna bolest

Lupusni nefritis (LN) pojavljuje se u 60-80% cSLE, kao prva manifestacija bolesti, a oko 80% djece razvije LN unutar prve godine od dijagnoze.(15) Rizik razvoja LN je veći u adolescenata nego u mlađe djece, a u usporedbi s djecom bijele rase, Azijati imaju pet puta veći rizik, a Afroamerikanci tri puta veći rizik razvoja LN-a.(25)

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, engl. *World Health Organization*) donijela je 1974. godine prvu klasifikaciju lupusnog nefritisa, a Međunarodno društvo za nefrologiju/Društvo za renalnu patologiju (engl. *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*) obnovilo ju je 2004. Godine.(9) Lupusni nefritisi su podijeljeni u šest razreda.(Tablica 3) Najčešći je difuzni proliferativni LN (Klasa IV), koji se javlja u 40-60% djece, zatim fokalni proliferativni LN (Klasa III) u 10-20% djece i membranski LN (Klasa V) u 3-28% djece sa LN.(16) Klasifikacija se temelji na histološkoj slici materijala dobivenog biopsijom bubrega, koja je danas zlatni standard za dijagnozu LN-a.(25)

Klinička slika LN-a je vrlo raznolika i kreće se od blagih, patoloških promjena u urinu do sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije nastale zbog nekontrolirane hipertenzije sa nefritičkim sindromom.(25) Najčešći simptomi LN-a su nefrotički sindrom, mikrohematurija, leukociturija, hipertenzija i akutno zatajenje bubrega.(27)

Jednom kada je dijagnoza LN-a utvrđena biopsijom i kada je određena klasa kojoj pripada, bolest se dalje prati mjerenjem krvnog tlaka i rutinskim laboratorijskim parametrima, kao što su proteinurija, sediment urina, razina ureje i kreatinina u plazmi te razina komplementa i anti-dsDNA protutijela. U sedimentu urina mogu se naći leukociti, eritrociti i kristali. Visok titar anti-dsDNA protutijela i hipokomplementemija se povezuju s aktivnim LN-om. Istraživanja su pokazala da ti parametri nisu uvijek dobar pokazatelj aktivnosti bubrežne bolesti, zato su u tijeku studije koje traže idealne biomarkere. Idealno, trebalo bi razviti biomarkere koji bi omogućili ranu dijagnozu, otkrili pogoršanje bolesti i prognozu, kako bi se moglo što ranije započeti s liječenjem i koji bi ujedno pokazali odgovor na terapiju. Neki od istraživanih biomarkera su anti-C1q protutijela u krvi, TWEAK (engl. *Tumor necrosis factor–like weak inducer of apoptosis*), NGAL (engl. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) i MCP-1 (engl. *Monocyte chemoattractant protein-1*) u urinu koji ukazuju na aktivnost bolesti. U tijeku je studija o humanom anti-TWEAK protutijelu, kao mogućem novom lijeku.(25, 26)

Prognoza dječjeg LN-a se znatno poboljšala u posljednjem desetljeću, te petogodišnje preživljenje za djecu sa LN je između 77% i 93%.(25)

Tablica 3. Klasifikacija lupusnog nefritisa prema Međunarodnom društvu za nefrologiju/Društvo za renalnu patologiju (engl. *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2004*) (9)

KLASA LUPUSNOG NEFRITISA	
Klasa I	Minimalni mezangijalni LN
Klasa II	Mezangijalni proliferativni LN
Klasa III	Fokalni LN (< 50% glomerula)
	III (A): aktivne lezije
	III (A/C): aktivne i kronične lezije
	III (C): kronične inaktivne lezije s ožiljcima glomerula
Klasa IV	Difuzni LN (≥ 50% glomerula)
	Difuzni segmentalni (IV-S) ili difuzni globalni (IV-G) LN
	IV (A): aktivne lezije
	IV (A/C): aktivne i kronične lezije
	IV (C): kronične inaktivne lezije s ožiljcima glomerula
Klasa V	Membranski LN*
Klasa VI	Uznapredovali sklerozirajući LN (≥ 90% glomerula globalno sklerozirano bez rezidualne aktivnosti)

LN = lupus nefritis
*Klasa V može se pojaviti u kombinaciji s klasom III ili IV, kada će se dijagnosticirati obje klase.

3.4. Procjena aktivnosti bolesti i oštećenja

U procjeni aktivnosti bolesti koriste se upitnici kojima se procjenjuje aktivnost bolesti u odraslih, oni se koriste i u djece, iako njihova primjenjivost u djece nije još temeljito ispitana. U upitnicima se procjenjuje težina simptoma zahvaćenih organa i promjene laboratorijskih parametara tako da se svakom simptomu dodijeli određena ocjena. Na kraju se ocjene zbrajaju u konačan zbroj. Što je veći konačan zbroj, bolest je teža, odnosno aktivnija.(1) Najčešće primjenjivani upitnici su: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG), *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM), *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM), *Physician's Global Assessment of Disease Activity* (MD Global), i *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR DI; SDI).(28) Ovdje ću detaljnije opisati upitnike: SLEDAI-2000 i SLICC-ACR DI, koji su korišteni u radu.

3.4.1. SLEDAI-2K

SLEDAI je globalni indeks koji je razvijen i uveden početkom 1985. godine kao klinički indeks za procjenu ukupne aktivnosti bolesti. SLEDAI-2K je novija i modificirana verzija SLEDAI-a, koja dopušta trajnu aktivnost simptoma, koji su prethodno bili razmatrani samo u slučaju prvog javljanja ili ponavljanja tog simptoma. SLEDAI-2K dopušta da se u ukupan zbroj uključi i trajna aktivnost u obliku alopecije, proteinurije, osipa i ulceracija sluznica. SLEDAI-2K je uspoređivan sa originalnim SLEDAI upitnikom u mjerenju aktivnosti bolesti i predviđanju mortaliteta. Utvrđeno je da odgovara originalnom SLEDAI-u u opisu promjena u aktivnosti bolesti te oba indeksa slično predviđaju mortalitet.(28-30)

Modificirana, 2K verzija omogućava bilježenje aktivnosti u tijeku bolesti, kao i pojavu nove aktivnosti ili pogoršanja bolesti. SLEDAI je jedini upitnik koji ne uključuje subjektivne simptome, kao što su umor i bol.(28) SLEDAI-2K je uveden i potvrđen 2002. godine na temelju rezultata u pacijenata praćenih tijekom 10 dana. Budući da ostali veliki indeksi temelje rezultate na temelju praćenja pacijenata tijekom posljednjih 30 dana, a i u kliničkim studijama je vrijeme praćenja obično 30 dana, rađena su istraživanja koja uspoređuju ta dva vremenska okvira. Na temelju istraživanja donesen je zaključak da su rezultati praćenja pacijenata tijekom 10 dana sukladni rezultatima praćenja tijekom 30 dana te autori preporučuju da se SLEDAI-2K računa na temelju praćenja pacijenata tijekom 30 dana.(31)

Tablica 4. SLEDAI-2K (engl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*) (35)

SIMPTOM	DEFINICIJA	BODOVI
Napadaj	Nedavni nastup, u odsutnosti metaboličkih uzroka, infekcija ili lijekova.	8
Psihoza	Izmijenjena sposobnost funkcioniranja u normalnim aktivnostima zbog poremećaja u percepciji realnosti. uključuje halucinacije, nedosljedne, slabo povezane asocijacije, osiromašen sadržaj misli, nelogično razmišljanje, bizarno, disorganizirano ili katatoničko ponašanje. Isključuje uremiju i lijekove kao uzroke.	8
Organski moždani sindrom	Promijenjena mentalna funkcija s oslabljenom orijentacijom, pamćenjem ili drugim intelektualnim funkcijama s brzim nastupom i oscilirajućim kliničkim značajkama, nemogućnošću održavanja pozornosti na okolini i najmanje 2 od sljedeća simptoma: poremećaj opažanja, nedosljedan govor nesanica ili dnevna pospanost, povećana ili smanjena psihomotorna aktivnost. Isključuje metaboličke uzroke, infekcije ili lijekove.	8
Smetnje vida	Promjene retine koje uključuju citoidna tijela, retinalna krvarenja, serozni eksudat ili krvarenje u žilnici ili optički neuritis. Isključuje kao uzroke hipertenziju, infekcije i lijekove.	8
Poremećaj kranijalnih živaca	Novi napad senzorne ili motorne neuropatije koji uključuje kranijalne živce.	8
Lupusna glavobolja	Teška, uporna glavobolja; može biti migrena, koja ne reagira na narkotičku analgeziju.	8
Cerebrovaskularni događaj	Novi nastup cerebrovaskularnih događaja. Isključuje arteriosklerozu.	8
Vaskulitis	Ulceracija, gangrena, bolno osjetljivi noduli prstiju, periungvalni infarkt, petehije ili dokaz vaskulitisa bipsijom/angiogramom	8
Artritis	≥ 2 zglobova s boli i znakovima upale (bolna osjetljivost, oticanje ili izljev).	4
Miozitis	Proksimalna bol u mišićima/slabost, povezana s povišenom razinom kretain fosfokinaze/aldolaze ili promjene u elektromiogramu ili dokaz miozitisa biopsijom.	4
Cilindri u urinu	Hemo-granularni ili eritrocitni cilindri	4
Hematurija	> 5 eritrocita u sedimentu urina. Isključuje kamence infekcije ili druge uzroke.	4
Proteinurija	> 0,5 gram/24h.	4
Piurija	> 5 leukocita u sedimentu urina. Isključuje infekcije.	4
Osip	Upalni oblik osipa.	2
Alopecija	Abnormalan, krpičast ili difuzan gubitak kose.	2
Ulceracije sluznica	Oralne ili nazalne ulceracije.	2
Pleuritis	Pleuritična bol u prsima s pleuralnim trenjem ili izljevom ili pleuralno zadebljanje.	2
Perikarditis	Perikardijalna bol s najmanje jednim od sljedećih simptoma: trenje, izljev ili potvrda EKG-om.	2

Snižen komplement	Snižen CH50, C3 ili C4	2
Pozitivna ANA	Povišen titar antinuklearnih protutijela.	2
Vrućica	> 38°C. Isključuje infekcije kao uzrok.	1
Trombocitopenija	< 100.000 trombocita/mm³, isključuje lijekove kao uzrok.	1
Leukopenija	< 3.000 leukocita/mm³, isključuje lijekove kao uzrok.	1

SLEDAI-2K upitnik se temelji na prisutnosti/odsutnosti 24 simptoma i laboratorijskih parametara koji predstavljaju specifične manifestacije u 9 organskih sustava.(Tablica 4) Konačan zbroj može biti od 0 do 105. Što je zbroj viši, značajniji je stupanj aktivnosti bolest. Zbroj bodova 6 i viši upućuje na aktivnu bolest koja zahtijeva terapiju.(28-30)

SLEDAI-2K $\geq$ 4 označava aktivnu bolest, smanjenje u SLEDAI-2K > 3 označava poboljšanje, SLEDAI-2K = 0 označava remisiju, a SLEDAI-2K $\geq$ 4, ne uključujući serologiju, u dva ili više uzastopna posjeta označava perzistentno aktivnu bolest (PAD).(31)

Klinička aktivnost bolesti koja se temelji na SLEDAI-2K rezultatu podijeljena je u 5 rangova: nema aktivnosti (SLEDAI-2K = 0); blaga aktivnost (SLEDAI-2K = 1-5); umjerena aktivnost (SLEDAI-2K = 6-10); visoka aktivnost (SLEDAI-2K = 11-19) i vrlo visoka aktivnost (SLEDAI-2K > 20).(35, 44)

3.4.2. SLICC/ACR INDEKS OŠTEĆENJA

Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Indeks (SLICC/ACR DI; SDI) je razvijen 1996. godine od internacionalne SLICC/ACR grupe autora za procjenu oštećenja u pacijenata sa SLE koje se dogodilo od vremena početka bolesti. Oštećenje se definira kao ireverzibilna promjena organa ili organskog sustava, koja mora biti prisutna najmanje 6 mjeseci, kako bi se izbjegla zabuna između aktivne upale i oštećenja. Oštećenje može biti posljedica same aktivnost bolesti te voditi u zatajenje organa (npr. zatajenje bubrega ili kognitivna disfunkcija), posljedica liječenja (npr. avaskularna nekroza), komorbiditeta ili njihove kombinacije. Dijagnoza oštećenja se većinom temelji na kliničkoj procjeni ili dostupnim dijagnostičkim pretragama, kao što je rendgen, kako bi procjena indeksa bila dostupna i manjim centrima koji nemaju pristup složenijim i skupljim pretragama.(32)

SLICC/ACR indeks oštećenja napravljen je prvenstveno za odrasle pacijente sa SLE-om, ali primjenjuje se i u djece. Indeks ne obuhvaća neke karakteristične posljedice bolesti u djece, kao što je zastoj u rastu ili kašnjenje puberteta, a obuhvaća pojedine bolesti koje se rijetko javljaju u djece (npr. infarkt miokarda, klaudikacije ili malignost). Također, sam pojam oštećenja uključuje ireverzibilnost i ne uključuje važnu i veću sposobnost oporavka i regeneracije u djece, zato se predlaže modifikacija indeksa za primjenu u djece.(28)

Indeks se temelji na prisutnosti/odsutnosti 42 elemenata, koji uključuju procjenu 12 organskih sustava s maksimalnim rezultatom od 46 bodova. Ako je prisutan, svaki elemenat boduje se sa jednim bodom, a u slučaju određenih ponavljajućih događaja (npr. moždani udar ili avaskularna nekroza), boduje se sa 2, a zadnji stadij bubrežnog zatajenja boduje se sa 3.(Tablica 5) Također, ista lezija ne može biti bodovana dvaput. Vrijednosti indeksa se povećavaju s progresijom bolesti,a ujedno indeks je dobar instrument i za procjenu prognoze i mortaliteta.(29, 32)

Tablica 5. SLICC/ACR (engl. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*) indeks oštećenja za sistemski eritemski lupus (32)

ORGANSKI SUSTAV	**BODOVI**
Oči (jedno ili oba oka,kliničkom procjenom)	
Bilo kakva katarakta ikada	1
Promjene retine ili optička atrofija	1
Neuropsihijatrijski sustav	
Kognitivno oštećenje (npr. memorijski deficit, teškoće s računanjem, slaba koncentracija, poteškoće u govornom ili pisanom jeziku) ili velika psihoza	1
Konvulzije koje zahtijevaju terapiju tijekom ≥ 6 mjeseci	1
Cerebrovaskularni događaj ikad (rezultat 2 ako je >1)	1 (2)
Kranijalna ili periferalna neuropatija (izuzev vidnog živca)	1
Transverzalni mijelitis	1
Bubrezi	
Procijenjena ili izmjerena brzina glomerularne filtracije <50%	1
Proteinurija ≥ 3,5 gm/24h	1
ili	
Završni stadij bubrežne bolesti (bez obzira na dijalizu ili transplantaciju)	3
Pluća	
Plućna hipertenzija	1
Plućna fibroza (fizikalni ili rendgenski nalaz)	1
Shrinking lung (rendgenski)	1
Pleuralna fibroza (rendgenski)	1
Infarkt pluća (rendgenski)	1
Kardiovaskularni sustav	
Angina ili koronarno arterijsko premošćenje	1
Infarkt miokarda ikad (rezultat 2 ako je > 1)	1 (2)
Kardiomiopatija (ventrikularna disfunkcija)	1
Bolest zalistaka (dijastolički ili sistolički šum > 3/6)	1
Perikarditis tijekom 6 mjeseci ili perikardiektomija	1
Periferni vaskularni sustav	
Klaudikacije tijekom 6 mjeseci	1
Manji gubitak tkiva (prostor pulpe)	1
Značajan gubitak tkiva ikad (npr. gubitak prsta ili ekstremiteta) (rezultat 2 ako je gubitak na > 1 mjestu)	1 (2)
Venska tromboza s oteklinom, ulceracijom ili venska staza	1
Gastrointestinalni sustav	
Infarkt ili resekcija crijeva (ispod duodenuma), slezene, jetre ili žučnog mjehura (rezultat 2 ako je na > 1 mjestu)	1 (2)
Insuficijencija mezenterija	1
Kronični peritonitis	1
Strikture ili kirurški zahvati na gornjem gastrointestinalnom traktu ikad	1
Muskuloskeletalni sustav	
Mišićna atrofija ili slabost	1
Deformirajući ili erozivni artritis (uključujući redukcijske deformacije, izuzev avaskularne nekroze)	1
Osteoporoza s frakturama ili vertebralni kolaps (izuzev avaskularne nekroze)	1
Avaskularna nekroza (rezultat 2 ako je >1)	1 (2)
Osteomijelitis	1
Koža	
Ožiljkavajuća kronična alopecija	1
Opsežno ožiljkavanje panikuluma osim na prostoru tjemena i pulpe	1
Ulceracije kože (izuzev tromboze) tijekom > 6 mjeseci	1
Prerana insuficijencija gonada	1
Diabetes (koji zahtijeva terapiju)	1
Malignost (izuzev displazije) (rezultat 2 ako je > 1 mjestu)	1 (2)

4. CILJEVI RADA

Cilj našeg istraživanja je usporediti SLEDAI-2K indeks aktivnosti bolesti u pacijenata u kojih je SLE započeo u djetinjstvu, sa SLEDAI-2K indeksom aktivnosti u tih istih pacijenata u odrasloj dobi. Također, cilj nam je i odrediti SLICC/ACR indeks oštećenja u tih pacijenata prema zadnjoj dostupnoj medicinskoj dokumentaciji. U svrhu donošenja zaključaka retrospektivno ćemo analizirati dostupnu medicinsku dokumentaciju, na temelju koje ćemo izračunati SLEDAI-2K u dječjoj i odrasloj dobi te SLICC/ACR indeks oštećenja, a zatim ih usporediti s dostupnim literaturnim podacima. To su vrijedni upitnici koji nam mogu ukazati na prognozu bolesti i mortalitet, a usporedba aktivnosti bolesti u dječjoj i odrasloj dobi pokazat će nam tijek bolesti i težinu bolesti u tim dobnim skupinama.

5. ISPITANICI I METODE

U ovo presječno istraživanje uključen je dio pacijenata u dobi od 1 do 18 godine života kojima je u razdoblju od 1991.-2016. godine u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb, utvrđena dijagnoza cSLE (prema ACR kriterijima iz 1997. godine). Od 95-ero djece, u ovo istraživanje je uključeno 48 pacijenata koji su do kraja 3. mjeseca 2017. godine postali punoljetni i nastavili se liječiti u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinike za unutrašnje biolesti, KBC-a Zagreb.

Iz medicinske dokumentacije korišteni su sljedeći podaci: ime i prezime, spol, datum rođenja, godina postavljanja dijagnoze, klinički i laboratorijski pokazatelji aktivnosti bolesti prema SLEDAI-2K indeksu aktivnosti (Tablica 4) i pokazatelji indeksa oštećenja (Tablica 5). Uzimali smo podatke za vrijeme postavljanja dijagnoze SLE-a u dječjoj dobi, zatim podatke iz zadnje kontrole u odrasloj dobi u tih istih pacijenata. Podatke za indeks oštećenja uzimali smo samo u odrasloj dobi.

5.1. Laboratorijske pretrage

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

- broj eritrocita, leukocita i prisutnost cilindara u sedimentu urina;
- proteinurija (spektrofotometrijska kinetička IFCC metoda u 24-satnom urinu);
- koncentracija ukupnog komplementa (CH50, reakcija lize);
- koncentracija komponenata komplementa C3 i C4 (imunoturbidimetrija);
- antinuklearna protutijela (ANA, indirektna imunofluorescencija);
- broj trombocita (Trc) i leukocita (L) u perifernoj krvi (hematološki brojač).

Svi uzorci analizirani su na isti način, s pomoću postupaka uobičajenih u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb. SLEDAI-2K indeks aktivnosti i SLICC/ACR indeks oštećenja izračunati su prema kalkulatoru na internetskoj stranici www.qxmd.com.

6. REZULTATI

U razdoblju od 1991.-2016. godine u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb, dijagnoza cSLE (prema ACR kriterijima iz 1997. godine) postavljena je u 95-ero djece. Od ukupno 95-ero djece, 75 su bile djevojčice (79%), a 20 dječaci. Omjer između djevojčica i dječaka je bio 3,7/1. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je bila 13,3 godine (6 – 18 godina) za oba spola.

U ovo istraživanje uključeno je 48 pacijenata, 42 žene (87,5%) i 6 muškaraca (12,5%), a omjer između žena i muškaraca iznosi 7:1. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je bila 13,5 godina (6 – 18 godina) za oba spola. Trajanje bolesti u prosjeku je iznosilo 11 godina (2 – 31 godina). U dječjoj dobi prosječna vrijednost SLEDAI-2K indeksa aktivnosti iznosi 19,25 (7 – 42), a u odrasloj dobi 7,125 (0 – 30). SLICC/ACR indeks oštećenja prisutan je u 20 pacijenata (41,67%) sa prosječnom vrijednošću od 1,55 (0 – 5).

Prilikom postavljanja dijagnoze u dječjoj dobi, od 48 djece, njih 6 (12,5%) imalo je bolest umjerene aktivnosti, 22 (45,83%) djece imalo je bolest visoke aktivnosti, a 20 (41,67%) bolest vrlo visoke aktivnosti. Ni jedno dijete nije imalo blago aktivnu bolest.(Tablica 8)

Na zadnjoj kontroli u odrasloj dobi 7 (14,58%) pacijenata nije imalo aktivnu bolest, njih 18 (37,5%) imalo je blago aktivnu bolest, 13 (27,08%) pacijenata imalo je umjereno aktivnu bolest te po 5 (10,42%) pacijenata imalo je visoko aktivnu bolest i vrlo visoko aktivnu bolest.(Tablica 8)

Tablica 8. Podjela pacijenata prema aktivnosti bolesti u dječjoj i odrasloj dobi

MODEL AKTIVNOSTI (SLEDAI-2K)	BROJ PACIJENATA U DJEČJOJ DOBI (%)	BROJ PACIJENATA U ODRASLOJ DOBI (%)
Nema aktivnosti (0)	0	7 (14,58)
Blaga aktivnost (1-5)	0	18 (37,5)
Umjerena aktivnost (6-10)	6 (12,5)	13 (27,08)
Visoka aktivnost (11-19)	22 (45,83)	5 (10,42)
Vrlo visoka aktivnost (> 20)	20 (41,67)	5 (10,42)

Od 6 pacijenata koji su u dječjoj dobi imali bolest umjerene aktivnosti, samo u jednog je došlo do pogoršanja bolesti u odrasloj dobi sa SLEDAI-2K indeksom vrlo visoke aktivnosti i prisutnim indeksom oštećenja s rezultatom 2. U 3 pacijenta došlo je do poboljšanja bolesti sa SLEDAI-2K indeksom blage aktivnosti, 1 pacijent je ostao u rangu umjerene aktivnosti s indeksom oštećenja 1 i jedan pacijent je u remisiji bolesti.(Tablica 9)

Tablica 9. Usporedba SLEDAI-2K indeksa umjerene aktivnosti u dječjoj dobi s odraslom dobi i pripadajući SLICC/ACR indeks oštećenja u 6 pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom

SLEDAI-2K U DJEČJOJ DOBI	SLEDAI-2K U ODRASLOJ DOBI	SLICC/ACR INDEKS OŠTEĆENJA
7	0	0
7	8	1
8	2	0
9	2	0
9	4	0
9	21	2

Od 22 pacijenata koji su dječjoj dobi imali bolest visoke aktivnosti, u 2 pacijenta je došlo do pogoršanja bolesti u odrasloj dobi sa SLEDAI-2K indeksom vrlo visoke aktivnosti i prisutnim indeksom oštećenja koji je u jednog pacijenta imao rezultat 1, a u drugog 2. Dva pacijenta su u odrasloj dobi ostala u rangu bolesti visoke aktivnosti. Dva pacijenta imaju trajno aktivnu bolest s indeksom oštećenja 4 u jednog pacijenta, odnosno 1 u drugog pacijenta. U 5 pacijenata je došlo do poboljšanja sa SLEDAI-2K indeksom umjerene aktivnosti, također i u 8 pacijenata je došlo do poboljšanja, ali sa SLEDAI-2K indeksom blage aktivnosti, s tim da dvoje pacijenata ima indeks oštećenja 1. Troje pacijenata je u remisiji bolesti s tim da jedan ima indeks oštećenja 1.(Tablica 10)

Tablica 10. Usporedba SLEDAI-2K indeksa visoke aktivnosti u dječjoj dobi s odraslom dobi i pripadajući SLICC/ACR indeks oštećenja u 22 pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom

SLEDAI-2K U DJEČJOJ DOBI	SLEDAI-2K U ODRASLOJ DOBI	SLICC/ACR INDEKS OŠTEĆENJA
11	10	4
11	10	1
12	12	0
12	4	0
13	2	0
14	0	0
14	0	1
14	6	0
14	6	0
14	8	0
15	2	0
15	12	0
15	30	1
16	0	0
16	3	0
16	4	1
16	22	2
17	2	0
18	2	1
18	6	0
19	4	0
19	6	0

Od 20 pacijenata koji su dječjoj dobi imali bolest vrlo visoke aktivnosti, dva pacijenta su ostala u rangu vrlo visoke aktivnosti bolesti, a jedan s indeksom oštećenja 1. U 3 pacijenata se indeks aktivnosti spustio s vrlo visoke na visoku aktivnost, s tim da dva pacijenta imaju prisutan indeks oštećenja, jedan ima rezultat 1, a drugi pacijent rezultat 3. U 5 pacijenata je došlo do poboljšanja bolesti sa SLEDAI-2K indeksom umjerene aktivnosti, a u njih 4 je prisutan indeks oštećenja; tri pacijenta imaju indeks oštećenja 1, a jedan pacijent ima indeks oštećenja čak 5. Također, u 7 pacijenata je došlo do poboljšanja bolesti sa SLEDAI-2K indeksom blage aktivnosti, a njih 4 ima prisutan indeks oštećenja 1. Troje pacijenata je u remisiji bolesti.(Tablica 11)

Tablica 11. Usporedba SLEDAI-2K indeksa vrlo visoke aktivnosti u dječjoj dobi s odraslom dobi i pripadajući SLICC/ACR indeks oštećenja u 20 pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom

SLEDAI-2K U DJEČJOJ DOBI	SLEDAI-2K U ODRASLOJ DOBI	SLICC/ACR INDEKS OŠTEĆENJA
21	4	0
22	5	1
22	20	1
23	0	0
23	0	0
24	0	0
24	2	0
24	8	1
24	15	0
25	6	5
25	7	1
25	5	1
26	16	1
27	4	1
29	17	3
31	4	1
35	6	1
37	2	0
37	27	0
42	6	0

Sveukupno gledajući, u 3 (6,25%) pacijenta je došlo do pogoršanja bolesti, u 6 (12,5%) pacijenata nije došlo do velikih promjena u aktivnosti, u 32 (66,67%) pacijenta je došlo do poboljšanja bolesti, a njih 7 (14,58%) je u remisiji bolesti.(Tablica 12)

Tablica 12. Podjela pacijenata prema tijeku bolesti od dječje do odrasle dobi

TIJEK BOLESTI	**BROJ PACIJENATA (%)**
REMISIJA (SLEDAI-2K=0)	7 (14,58)
POBOLJŠANJE (Smanjenje SLEDAI-2K > 3)	32 (66,67)
POGORŠANJE (Povećanje SLEDAI-2K ≥ 6)	3 (6,25)
BEZ PROMJENA AKTIVNOSTI (Promjene SLEDAI-2K ≤ 3)	6 (12,5)

Od 20 (41,67%) pacijenata koji imaju prisutan SLICC/ACR indeks oštećenja; njih 15 ima indeks oštećenja 1; dvoje ima indeks oštećenja 2 te tri pacijenta imaju indeks oštećenja 3; 4 odnosno 5.

SLEDAI-2K indeks aktivnosti obuhvaća 24 simptoma. Najčešći simptomi u dječjoj dobi su pozitivna ANA u 46 djece (95,83%), snižen komplement u 36 djece (75%), artritis u 34 djece (70,83%), osip u 31 dijete (64,58%) i proteinurija u 26 djece (54,17), zatim slijede trombocitopenija, leukopenija, vrućica i hematurija u manje u polovine djece.(Tablica 13)

U odrasloj dobi najčešće se pojavljuju imunološki parametri: pozitivna ANA u 27 pacijenata (56,25%) i nizak komplement u 22 pacijenata (45,83%), zatim slijedi artritis u 10 pacijenata (20,83%) i osip u 8 pacijenata (16,67%). Trombocitopenija, leukopenija, alopecija, glavobolja i smetnje vida pojavljuju se u 12,5 % pacijenata.(Tablica 13)

Tablica 13. Podjela simptoma iz SLEDAI-2K upitnika u dječjoj i odrasloj dobi

SIMPTOM	U DJEČJOJ DOBI (%)	U ODRASLOJ DOBI (%)
Napadaj	3 (6,25)	2 (4,17)
Psihoza	-	1 (2,08)
Organski moždani sindrom	3 (6.25)	-
Smetnje vida	1 (2,08)	**6 (12,5)**
Poremećaj kranijalnih živaca	1 (2,08)	2 (4,17)
Glavobolja	9 (18,75)	**6 (12,5)**
CVA	-	-
Vaskulitis	10 (20,83)	2 (4,17)
Artritis	**34 (70,83)**	**10 (20,83)**
Miozitis	7 (14,58)	-
Cilindri u urinu	13 (27,08)	1 (2,08)
Hematurija	17 (35,42)	1 (2,08)
Proteinurija	**26 (54,17)**	3 (6,25)
Piurija	21 (43,75)	3 (6,25)
Osip	**31 (64,58)**	**8 (16,67)**
Alopecija	6 (12,5)	**6 (12,5)**
Ulceracije sluznica	7 (14,58)	2 (4,17)
Pleuritis	1 (2,08)	-
Perikarditis	2 (4,17)	-
Nizak komplement	**36 (75)**	**22 (45,83)**
Pozitivna ANA	**46 (95,83)**	**27 (56,25)**
Vrućica	21 (43,75)	1 (2,08)
Trombocitopenija	22 (45,83)	**6 (12,5)**
Leukopenija	21 (43,75)	**6 (12,5)**

CVA (engl. Cerebrovascular accident) – cerebrovaskularni događaj
ANA – antinuklearna protutijela

Najčešći organski sustavi koji su zahvaćeni oštećenjem, prema SLICC/ACR indeksu oštećenja su oči (10 pacijenata) i muskuloskeletni sustav (8 pacijenata). Najčešći simptomi koji se pojavljuju su katarakta (8 pacijenata), deformirajući ili erozivni artritis (3 pacijenta) i avaskularna nekroza (3 pacijenta).(Tablica 14)

Tablica 14. Podjela pacijenata prema zahvaćenom organskom sustavu

ORGANSKI SUSTAV	BROJ PACIJENATA
Oči (jedno ili oba oka,kliničkom procjenom)	
Bilo kakva katarakta ikada	8
Promjene retine ili optička atrofija	2
Neuropsihijatrijski sustav	
Kognitivno oštećenje	
Konvulzije koje zahtijevaju terapiju tijekom ≥ 6 mjeseci	2
Cerebrovaskularni događaj ikad	0
Kranijalna ili periferalna neuropatija (izuzev vidnog živca)	2
Transverzalni mijelitis	0
Bubrezi	
Procijenjena ili izmjerena brzina glomerularne filtracije <50%	1
Proteinurija ≥ 3,5 gm/24h	1
ili	
Završni stadij bubrežne bolesti (bez obzira na dijalizu ili transplantaciju)	1
Pluća	
Plućna hipertenzija	0
Plućna fibroza (fizikalni ili rendgenski nalaz)	0
Shrinking lung (rendgenski)	0
Pleuralna fibroza (rendgenski)	0
Infarkt pluća (rendgenski)	0
Kardiovaskularni sustav	
Angina ili koronarno arterijsko premošćenje	0
Infarkt miokarda ikad	0
Kardiomiopatija (ventrikularna disfunkcija)	1
Bolest zalistaka (dijastolički ili sistolički šum > 3/6)	1
Perikarditis tijekom 6 mjeseci ili perikardiektomija	0
Periferni vaskularni sustav	
Klaudikacije tijekom 6 mjeseci	0
Manji gubitak tkiva (prostor pulpe)	0
Značajan gubitak tkiva ikad (npr. gubitak prsta ili ekstremiteta)	0
Venska tromboza s oteklinom, ulceracijom ili venska staza	1
Gastrointestinalni sustav	
Infarkt ili resekcija crijeva (ispod duodenuma), slezene, jetre ili žučnog mjehura	0
Insuficijencija mezenterija	0
Kronični peritonitis	0
Strikture ili kirurški zahvati na gornjem gastrointestinalnom traktu ikad	0
Muskuloskeletalni sustav	
Mišićna atrofija ili slabost	0
Deformirajući ili erozivni artritis (uključujući redukcijske deformacije)	3
Osteoporoza s frakturama ili vertebralni kolaps (izuzev avaskularne nekroze)	2
Avaskularna nekroza	3
Osteomijelitis	0
Koža	
Ožiljkavajuća kronična alopecija	1
Opsežno ožiljkavanje panikuluma osim na prostoru tjemena i pulpe	0
Ulceracije kože (izuzev tromboze) tijekom > 6 mjeseci	0
Prerana insuficijencija gonada	0
Diabetes (koji zahtijeva terapiju)	2
Malignost (izuzev displazije)	0

7. RASPRAVA

U razdoblju od 1991.-2016. godine u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb, dijagnoza cSLE (prema ACR kriterijima iz 1997. godine) postavljena je u 95-ero djece. U svim studijama i literaturi bolest uvijek zahvaća pretežito djevojčice, pa tako i u našem istraživanju, gdje omjer između djevojčica i dječaka iznosi 3,7:1. Srednja dob pri postavljanju dijagnoze u našem istraživanju je bila 13,3 godine. U literaturi se navodi da je omjer između djevojčica i dječaka 5:1.(1) U velikoj studiji u Americi, u kojoj je bilo uključeno 90-tero djece sa cSLE, omjer između djevojčica i dječaka je iznosio 6,5:1, a srednja dob pri postavljanju dijagnoze je bila 14 godina.(3)

Omjer između djevojčica i dječaka u našem istraživanju je nešto manji u usporedbi s ostalim istraživanjima. Iznimka je istraživanje u Kanadi gdje je omjer bio još niži 2,9:1, a i srednja dob pri postavljanju dijagnoze je bila također niža 10,8 godina.(36) U velikoj multicentričnoj studiji s 385 djece, omjer između djevojčica i dječaka je bio 5,8:1, a srednja dob pri postavljanju dijagnoze 12,1 godinu.(37) U istraživanju u Izraelu (102 djece) omjer je bio 4,4:1, a srednja dob 13,3 godine (38), a u Kini (225 djece) omjer je bio 4,9:1, a srednja dob 12,2 godine.(39) U jednom istraživanju prema Brunner i suradnicima (77 djece) omjer je bio i viši 10:1, a srednja dob pri postavljanju dijagnoze 14,6 godine.(40) U većini istraživanja bolest se javlja 4 do 6 puta češće u djevojčica, a srednja dob javljanja bolesti se kreće od 12 do 14 godina. Demografski podaci u našem istraživanja najsličniji su istraživanju u Izraelu.

SLEDAI-2K je globalni indeks za mjerenje aktivnosti bolesti koji obuhvaća 24 simptoma u 9 organskih sustava. Istraživanja su pokazala da je dobar instrument za mjerenje aktivnosti bolesti i dobar pokazatelj prognoze bolesti i mortaliteta.(35) U našem istraživanju mjerili smo retrospektivno SLEDAI-2K u 48 djece na početku bolesti, kada su sva djeca imala aktivnu bolest, zatim smo mjerili SLEDAI-2K u te iste djece u odrasloj dobi, na zadnjoj kontroli. U dječjoj dobi samo 12,5 % djece je imalo bolest umjerene aktivnosti (SLEDAI-2K: 6-10), dok su ostali imali u sličnom postotku bolest visoke i vrlo visoke aktivnosti. U odrasloj dobi 85,42% pacijenata ima aktivnu bolest, ali većina ima bolest blage aktivnosti (37,5%), i umjerene aktivnosti (27,08%).(Tablica 8)

Ograničen je broj istraživanja koja prate djecu s lupusom u odraslu dob, a također je ograničen i broj istraživanja koja uspoređuju aktivnost bolesti u djece sa cSLE s aktivnošću u odrasloj dobi. Većina istraživanja na tu temu se bazira na usporedbi cSLE-a, tj. SLE-a koji počinje u dječjoj dobi i aSLE-a, tj. SLE-a koji nastupi u odrasloj dobi. Većina istraživanja je koristila stariju verziju SLEDAI upitnika za procjenu aktivnosti bolesti, dok je u našem istraživanju korištena novija verzija SLEDAI-2K upitnika za procjenu aktivnosti bolesti.

U dječjoj dobi, u našem istraživanju, prosječna vrijednost SLEDAI-2K indeksa aktivnosti je iznosila 19,24, što spada u model visoke aktivnosti bolesti, dok je u odrasloj dobi, nakon trajanja bolesti u prosjeku od 11 godina, došlo do sniženja aktivnosti s prosječnom vrijednosti SLEDAI-2K od 7,125, koja spada u model umjerene aktivnosti. Najzastupljeniji simptomi u dječjoj dobi, prema SLEDAI-2K upitniku su bili: pozitivna ANA (95,83%), nizak komplement (75%), artritis (70,83%), osip (64,58%) i proteinurija (54,17%).(Tablica13) Slično, u jednom istraživanju na Tajlandu (51 djece) SLEDAI u dječjoj dobi je iznosio 18,3, a najzastupljeniji simptomi su bili: pozitivna ANA, nizak komplement, bubrežna bolest, muskuloartikularni i kutani simptomi te anemija.(41)

U našem istraživanju 85,42% pacijenata sa cSLE ima aktivnu bolest u odrasloj dobi,a prosječna vrijednost SLICC/ACR indeksa oštećenja iznosi 1,55, slično kao istraživanje Brunner i suradnici (77 djece), gdje 88% pacijenata ima aktivnu bolest u odrasloj dobi,a 42% ima neko oštećenje organa s prosječnom vrijednošću SLICC/ACR indeksa oštećenja od 1,62. U tom istraživanju je računan SLEDAI-2K, koji je u dječjoj dobi iznosio 16,8, a u odrasloj 6,6.(40) U istraživanju Hersh i suradnici (90 cSLE) 68% pacijenata je imalo aktivnu bolest u odrasloj dobi (3), a u istraživanju Chalom i suradnici (29 cSLE) samo 52% odraslih je imalo aktivnu bolest.(42) Najzastupljeniji simptomi u odrasloj dobi u našem istraživanju, prema SLEDAI-2K upitniku su: pozitivna ANA (56,25%) i nizak komplement (45,83%), zatim artritis (20,83%), osip (16,67%) te smetnje vida, glavobolja, alopecija, trombocitopenija i leukopenija s 12,5%.(Tablica 13)

U istraživanju u Izraelu (102 djece), SLEDAI u dječjoj dobi je iznosio 17,2, a u odrasloj dobi se snizio na 7,6 slično kao i u našem istraživanju, dok je prosječni SLICC/ACR indeks oštećenja iznosio 0,7, što je nešto niže nego u našem istraživanju.(38) U istraživanju u Kanadi, gdje je sudjelovalo 67 pacijenata sa cSLE, SLEDAI u dječjoj dobi je iznosio 16,8, a u odrasloj dobi 5,7, što je nešto niže nego u našem istraživanju. U tom istraživanju 56,1% pacijenata je imalo neko oštećenje organa s nešto višom prosječnom vrijednosti SLICC/ACR

indeksa oštećenja od 1,76.(4) U velikoj multicentričnoj studiji (387 cSLE) SLEDAI u odrasloj dobi je iznosio 7,3, slično kao i u našem istraživanju, dok je 50,5% pacijenata imalo oštećenje organa s prosječnim SLICC/ACR indeksom oštećenja od 1,1.(37) Samo u jednom istraživanju u Kanadi (51 cSLE) SLICC/ACR je bio dosta visok, s prosječnom vrijednošću od 2, gdje je 51% pacijenata imalo SLICC/ACR > 2.(36)

U našem istraživanju 41,67% pacijenata ima neko oštećenje organa, slično kao i u istraživanju od Brunner i suradnika 2006. Godine (40), dok se u ostalim istraživanjima oštećenje pojavljuje u oko 50% pacijenata. Najčešći zahvaćeni sustavi su oči i muskuloskeletni sustav, isto kao i u istraživanju Brunner i suradnika 2008. Godine.(4)

U našem istraživanu najčešća oštećenja su bila u obliku katarakte (16,67%), erozivnog artritisa (6,25%) i avaskularne nekroze (6,25%).(Tablica 14) Slično kao i u velikom istraživanju nedavno objavljenom (473 cSLE), gdje su najčešća oštećenja bila također u obliku katarakte (14%), zatim avaskularne nekroze (10%) i osteoporoze (5%).(43) Malo drugačije rezultate su dobili u velikoj multicentričnoj studiji (387 cSLE), gdje su oštećenja zahvaćala najčešće bubrežni sustav (21,8%) i neuropsihijatrijski sustav (15,8%), zatim muskuloskeletni sustav (11,7%), oči (10,9%) i kožu (9,6%).(37)

Kao i u ostalim istraživanjima, i u našem istraživanju je došlo do pada aktivnosti bolesti u odrasloj dobi. Iako čak 85% pacijenata ima aktivnu bolest u odrasloj dobi, riječ je bolesti blage i umjerene aktivnosti, a sveukupno gledajući u 66,67% pacijenata je došlo do poboljšanja bolesti, a u samo 6,25% do pogoršanja bolesti.(Tablica 12) Od 6 pacijenata koji su u dječjoj dobi imali bolest umjerene aktivnosti u samo jednog je došlo do pogoršanja bolesti i u dvoje do oštećenja organa (33,33%).(Tablica 9) Od 22 pacijenata koji su dječjoj dobi imali bolest visoke aktivnosti u njih 7 je došlo do oštećenja organa (31,82%).(Tablica 10) A od 22 pacijenata koji su u dječjoj dobi imali bolest vrlo visoke aktivnosti u njih 11 je došlo do oštećenja organa (55%).(Tablica 11)

Kao što vidimo, u dječjoj dobi bolest je dosta aktivna i zahtijeva visoke doze lijekova za kontrolu bolesti, dok je kasnije, u odrasloj dobi, aktivnost bolesti niža i pod kontrolom, ali pojavljuje se oštećenje organa. Oštećenju organa vjerojatno doprinosi i duže trajanje bolesti, ali i starenje.

8. ZAKLJUČAK

Sistemski eritemski lupus je multisistemska kronična i neizlječiva bolest, nepoznate etiologije, koja zahvaća sve organske sustave te se posljedično tome očituje raznolikom kliničkom slikom. U djece, bolest je aktivnija i agresivnija i zahtijeva visoke doze lijekova, posebice kortikosteroida i povezana je sa bržim razvojem oštećenja tijekom vremena. Velik broj istraživanja je pokazao da je SLEDAI-2K upitnik dobar alat za procjenu aktivnosti bolesti i dobar pokazatelj prognoze bolesti, kao i mogućeg oštećenja tijekom vremena.

Naše istraživanje je pokazalo da je prilikom postavljanja dijagnoze u dječjoj dobi bolest jako aktivna s visokim SLEDAI-2K indeksom aktivnosti, a kasnije prelaskom u odraslu dob aktivnost bolesti se snižava sa SLEDAI-2K indeksom umjerene aktivnosti, što se poklapa s literaturnim podacima. U većine pacijenata je došlo do poboljšanja u odrasloj dobi, a najčešći nalazi koji se pojavljuju u odrasloj dobi su imunološki parametri, u prvom redu pozitivna ANA i nizak komplement. U oko 42% pacijenata je došlo do oštećenja organa, najčešće u obliku katarakte, artritisa i avaskularne nekroze, što se također poklapa s literaturnim podacima. Naše istraživanje je pokazalo da je veća aktivnost bolesti prilikom postavljanja dijagnoze povezana s razvojem kasnijeg oštećenja organa.

S obzirom da je u ovo istraživanje uključen mali broj pacijenata, uzorak nije dovoljan za donošenje statistički relevantnih zaključaka. Također, podaci o pacijentima su uzeti retrospektivno, iz medicinske dokumentacije i otpusnih pisama, što može dovesti do pogreške. Stoga ćemo u budućnosti nastojati obuhvatiti još veći broj bolesnika, kako bismo dobili što relevantnije podatke za usporedbu sa svjetskom literaturom, a omogućit će nam i određivanje optimalnih terapijskih obrazaca te samim time i poboljšati prognozu bolesti.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Mariji Jelušić Dražić na pomoći, svim stručnim savjetima i uputama, strpljenju i uloženom vremenu tijekom izrade ovoga rada.

Hvala mojim roditeljima koji su me uvijek podupirali i omogućili mi da dođem do kraja fakulteta, te braći na razumijevanju i stalnoj podršci.

Hvala prijateljima, koji ste uvijek bili tu za mene.

I na kraju, hvala mojem Marku, koji je uvijek bio uz mene, spreman saslušati me i pomoći mi. Hvala ti na strpljenju, podršci i prisutnosti.

10. LITERATURA

1. Jelušić M. Sistemski eritemski lupus. U: Jelušić M, Malčić I, i sur. Pedijatrijska reumatologija 1.izdanje. Zagreb, Medicinska naklada; 2014: 182-98.
2. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2013;15: 218.
3. Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Julian L, i sur. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009;15:13-20.
4. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;15:556-562.
5. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. J Pediatr. 2008;15:550-556.
6. Hochberg M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;15:1725.
7. Jelušić M, Frković M. Novi klasifikacijski kriteriji SLE, Paediatr Croat, 2017; 61: 25-32.
8. Lukic A, Lukic IK, Malcic I, Batinic D, Milosevic D, Rozmanic VI, i sur. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Croatia: Demographic, clinical and laboratory features, and factors influencing time to diagnosis. Clin Exp Rheumatol. 2013; 31: 803-12.
9. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, i sur. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revitised. J Am Soc Nephrol, 2004; 15: 241-250.
10. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, i sur. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. J Pediatr. 2005;146: 648-653.
11. Cucuzza ME, Marino SD, Schiavone L, Smilari P, Filosco F, Barone P. Diffuse alveolar haemorrage as initial presentation of systemic lupus erythematosus: a case report. Lupus. 2017; PubMed

12. Maharaj SS, Chang SM. Cardiac tamponade as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. Pediatr Rheumatol Online J. 2015; 17: 13-9.
13. Charuvanij S, Houghton KM. Acute epiglottitis as the initial presentation of pediatric Systemic Lupus Erythematosus. Pediatr Rheumatol Online J. 2009; 31: 7-19.
14. Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC, i sur.; French Pediatric-Onset SLE Study Group. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 174-8.
15. Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. An Pediatr (Barc). 2005; 63: 321-9.
16. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? Rheum Dis Clin North Am. 2010; 36: 53-80.
17. Yu HH, Wang LC, Lee JH, Lee CC, Yang YH, Chiang BL. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients. Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1492-4.
18. Kasar PA, Mathew M, Abraham G, Kumar RS. Occult systemic lupus erythematosus with active lupus nephritis presenting as Libman-Sacks endocarditis. Ann Pediatr Cardiol. 2012; 5: 85-8.
19. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. Pediatr Rheumatol Online J. 2015; 5: 13-1.
20. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, Silverman ED. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007; 56: 1966-73.
21. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. Neurol Clin. 2010; 15: 61-73.
22. Raeeskarami SR, Shahbaznejad L, Assari R, Aghighi Y. Pseudotumor Cerebri as the First Manifestation of Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. Iran J Pediatr. 2016; 26: e5176.
23. Ferraria N1, Rocha S, Fernandes VS, Correia T, Gonçalves E. Juvenile systemic lupus erythematosus with primary neuropsychiatric presentation. BMJ Case Rep. 2013; 25: 2013.

24. Master Sankar Raj V. An unusual presentation of lupus in a pediatric patient. Case Rep Pediatr. 2013; 2013: 180208.
25. Bennett M, Brunner HI. Biomarkers and updates on pediatrics lupus nephritis. Rheum Dis Clin North Am. 2013; 39: 833-53.
26. Goilav B, Putterman C, Rubinstein TB. Biomarkers for kidney involvement in pediatric lupus. Biomark Med. 2015 ;9: 529-43.
27. Szymanik-Grzelak H, Kuźma-Mroczkowska E, Małdyk J, Pańczyk-Tomaszewska M. Lupus nephritis in children - 10 years' experience. Cent Eur J Immunol. 2016; 41: 248-254.
28. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 Suppl 11: 112-7.
29. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. Reumatol Clin. 2014; 10: 309-20.
30. https://www.qxmd.com/calculate/calculator_335/sledai-2k
31. Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI-2K 30 days in a longitudinal evaluation. Lupus. 2011; 20: 67-70.
32. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, i sur. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996; 39: 363-9.
33. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, i sur. Derivation and Validationof Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2012; 64: 2677-86.
34. https://www.qxmd.com/calculate/calculator_336/slicc-acr-damage-index
35. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol. 2002; 29: 288–291.

36. Miettunen PM, Ortiz-Alvarez O, Petty RE, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, i sur. Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2004; 31: 1650-4.
37. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velazquez MR, i sur. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. Arthritis Rheum. 2003; 15; 49: 501-7.
38. Uziel Y, Gorodnitski N, Mukamel M, Padeh S, Brik R, Barash J, i sur. Outcome of a national Israeli cohort of pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007; 16: 142-6.
39. Wu CY, Li CF, Wu QJ, Xu JH, Jiang LD, Gong L, i sur.; CSTAR Co-authors. Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Registry IX: Clinical Features and Survival of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus in China. Chin Med J (Engl). 2017; 130: 1276-1282.
40. Brunner HI, Bishnoi A, Barron AC, Houk LJ, Ware A, Farhey Y, i sur. Disease outcomes and ovarian function of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006; 15: 198-206.
41. Janwityanujit S, Totemchokchyakarn K, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Age-related differences on clinical and immunological manifestations of SLE. Asian Pac J Allergy Immunol. 1995; 13: 145-9.
42. Hersh A, von Scheven E, Yelin E. Adult outcomes of childhood-onset rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 290-5.
43. Lim LS, Pullenayegum E, Lim L, Gladman D, Feldman B, Silverman E. From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients with Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Jan 24.
44. Abrahamowicz M, Fortin PR, DU Berger R, Nayak V, Neville C, Liang MH. The relationship between disease activity and expert physician´s decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. J Rheumatolog. 1998; 25: 277-84.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 04.08.1988. godine u Zagrebu. Dolazim iz malog mjesta koje se zove Ledina. Osnovnu školu sam završila u Preseki, blizu Vrbovca. U Zagrebu sam završila Školu za medicinske sestre Mlinarska. Oduvijek mi je bila velika želja da završim medicinu, pa sam 2007. godine upisala Medicinski fakultet. Bila sam član Studentske pedijatrijske sekcije.