

## NOVOSTI U DJEČJOJ REUMATOLOGIJI

MIROSLAV HARJAČEK\*

*Dječja reumatologija je relativno mlada i dinamična subspecialistička struka koja uključuje spektar pretežito autoimunih sistemskih bolesti za sada uglavnom nepoznate etiologije. Gotovo je nemoguće taksativno navesti sve novosti vezane uz pojedine bolesti, pa će stoga u daljnjem tekstu biti govora o onim najčešćim: juvenilni idiopatski artritis (JIA), oligoartikularan oblik JIA (perzistentni oligoartritis), oligoartikularni oblik s poliarartikularnim tijekom bolesti (ekstenzivni oligoartritis), poliarartikularni, RF (-) oblik, poliarartikularni, RF (+) oblik, psorijatični artritis, artritis povezan s entezitizom (juvenilne spondiloartropatije), sistemski oblik JIA (Stillova bolest), periodička febrilna stanja, liječenje osteoporoze, antifosfolipidni sindrom i juvenilni dermatomiozitis.*

Deskriptori: DJEČJA REUMATOLOGIJA; AUTOIMUNE BOLESTI

### JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) obuhvaća skupinu kroničnih upalnih bolesti nepoznate etiologije koja zahvaća djecu prije 16. godine života. Prema novoj, široko prihvaćenoj klasifikaciji ILAR-a ("International League Against Rheumatism") postoji osam osnovnih podskupina bolesti, različitih prema broju zahvaćenih zglobova i nastupu bolesti (1).

#### Epidemiologija

Bolest nalazimo u svih rasa i na svim kontinentima, a najčešće se javlja između 1. i 3. godine života i to češće u djevojčica nego u dječaka. JIA nije rijetka bolest, no u Hrvatskoj za sada nemamo točnih podataka o njezinoj učestalosti. Prema podacima iz literature poznato je da kod 2.7-5.2% svih bolesnika s reumatoidnim artritisom bolest započinje u dječjoj dobi. Incidencija JIA varira ovisno o geografskom položaju i iznosi od 6-19.6 slučaja na 100 000 djece (2). Nedavno objavljeni rezultati na 75 bole-

snika sa JIA u Hrvatskoj ukazuju da je najčešći oblik JIA perzistentni oligoartritis (44%), a zatim slijede poliarartikularni JIA (20%) i sistemski oblik (19%), dok je ekstenzivni oblik, oligoartritis, relativno rijedak (17%) (3). U studiju nisu bili uključeni bolesnici s juvenilnim psorijatičnim artritisom niti juvenilnim spondiloartropatijama.

#### Etiologija i patogeneza

Etiologija JIA nije u potpunosti razjašnjena, no poznato je da bolest može započeti nakon traume, stresa, virusnog ili bakterijskog infekta (npr. nakon preboljele Parvo B19 infekcije), te u sklopu imunodeficijencija (npr. selektivne IgA deficijencije) (2). Slično reumatoidnom artritisu, JIA je karakteriziran hiperplazijom sinoviocita, limfocitnim i makrofagnim upalnim infiltratima, prekomjernom ekspresijom protuupalnih citokina (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), smanjenom ekspresijom protuupalnih citokina (IL-4, IL-10), poremećenom apoptozom upalnih i sinovijalnih stanica, te u kasnijim fazama bolesti, progresivnim oštećenjem zglobne hrskavice i osteoporozom okolnih kostiju (4-6). Nasljeđe ima određenu ulogu u nastanku bolesti i predviđanju kliničkog tijeka bolesti (7).

### Oligoartikularan oblik JIA (perzistentni oligoartritis)

To je najčešći oblik JIA kod kojeg su artritisom zahvaćena do četiri zgloba, a bolest traje najmanje šest mjeseci. Bolest započinje postepeno ili naglo nakon minorne traume, najčešće na jednom zglobovi koji je isprva samo bolan, da bi se poslije javili i ostali znakovi upale. Češći je u djevojčica (M:Ž odnos 4:10). Bolesnici ne odaju dojam bolesnog djeteta, a najteža komplikacija bolesti je prednji, asimptomatski uveitis koji se javlja u oko 50% bolesnika. Većina bolesnika ima zahvaćen samo jedan, obično koljenski zglob (monoartikularan artritis), dok po učestalosti slijede skočni i lakatni zglobovi. Visoki postotak djece je ANF pozitivan (~70%), a ta su djeca sklonija razvoju uveitisa (1, 2). Bolest se liječi nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. naproksenom), dok je intraartikularna injekcija triamcinolona vrlo često kurativna. Prognoza ovog oblika bolesti je iznimno dobra, s izuzetkom bolesnika koji posjeduju HLA - DQA1 \* 0101, kod kojih je bolest progresivna i erozivna, no negativno korelira s razvojem uveitisa (7).

\* Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Dr. sc. Miroslav Harjaček  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
10 000 Zagreb, Klaićeva 16  
e-mail: miroslav.harjacek@zg.tel.hr

**Oligoartikularni oblik s poliarikularnim tijekom bolesti (ekstenzivni oligoartritis)**

Ovaj oblik započinje kao oligoartikularni, no nakon šest mjeseci bolesti zahvaćeno je 5 ili više zglobova. Slično perzistentnom oligoartritisu, češće oboljevaju djevojčice i to obično oko 4. godine života (1, 2). Rizik razvoja uveitisa je sličan kao kod perzistentnog oligoartritisa (~30%), javlja se u ranijoj dobi i nedvojbeno je povezan s pozitivnim antinuklearnim faktorom. Uz prije spomenut HLA-DQA1\*0101, bolesnici koji posjeduju određeni polimorfizam promotora gena za IL-1 antagonist (IL1RN\*2) imaju izrazito progresivan i erozivan tijek bolesti i posljedično lošiju prognozu (8). Velika većina ovih bolesnika je do početka korištenja anti-citokinske terapije (anti-TNF- $\alpha$ ) dočekala odraslu dob s aktivnim artritisom i znatnom invalidnošću (Tablica 1).

**Poliartikularni, RF (-) oblik**

Ovaj oblik bolesti obično započinje postepeno, općim lošim osjećanjem, zaostajanjem u rastu i subfebrilitetom. Javlja se u nešto kasnijoj dobi (~6,5 godina), također je češći u djevojčica, a od ukupnog broja bolesnika s JIA trećina pripada ovoj podskupini. Uz periferne zglobove (>5) često je zahvaćena vratna kralježnica, temporomandibularni zglobovi, a nerijetko se u takvih bolesnika razvija progresivni, erozivni artritis (1, 2). Kod ovih se bolesnika vrlo često nalazi HLA-DQA4/B4, a reumatski čvorići se nalaze iznimno rijetko (7). Bolest zahtjeva agresivno liječenje i danas se u slučaju neuspjeha druge linije lijekova (npr. metotreksata) vrlo rano prelazi na anti-TNF- $\alpha$  terapiju koja je otvorila nadu za poboljšanje kvalitete života i funkcionalnosti tih bolesnika.

**Poliartikularni RF (+) oblik**

Ovaj oblik bolesti je po svemu sličan reumatoidnom artritisu odrasle dobi i zahvaća više od 5 zglobova u prvih šest mjeseci trajanja. Najčešće su zahvaćeni koljenski i ručni zglobovi, te gležnjevi, a zahvaćenost malih zglobova ruku (MCP i PIP) najčešće prate i reumatoidni čvorići. Iako kuk u većine bolesnika oboli relativno kasno, koksitis je najčešći uzrok teškoj invalidnosti (1, 2). Relativni

Tablica 1  
*Usporedba dostupnih anti-TNF- $\alpha$  lijekova*

Table 1  
*The comparison of available anti-TNF- $\alpha$  drugs*

	Zaštićeno ime	Meh. djelovanja	Doziranje	Indikacija
Etanercept	Enbrel	(-) TNF- $\alpha$ R	0.4 mg/kg sq 2 $\times$ tjedno	RA, psorijatični artritis, JIA
Infliximab	Ramcade*	(-) TNF- $\alpha$	3 mg/kg i.v. "loading" + svakih 6 tjedno	Crohnova bolest, Spondiloart., RA

\*lijek registriran u RH

rizik razvoja ovog oblika bolesti iznosi 2,8-7,2 u slučaju HLA-DR4 pozitivnosti, koji je prisutan u više od 50% bolesnika (7). Današnji trend u liječenju, osim uobičajenih modaliteta terapije, uključuje izrazito ranu terapiju anti-TNF- $\alpha$  lijekovima koji za sada imaju izrazito pozitivne učinke kod tih najtežih bolesnika.

**Psorijatični artritis.**

Pri postavljanju definitivne dijagnoze juvenilnog psorijatičnog artritisa koristimo se tzv. "Vancouverkim" kriterijima koji uključuju postojanje glavnih kriterija (artritis i tipični psorijatični osip) ili barem tri od četiri sporedna kriterija (daktilitis, oniholiza ili udubljenja na noktima, psorijazi-sličan osip, pozitivna obiteljska anamneza psorijaze u prvoj ili drugoj generaciji rođaka) uz postojanje artritisa (9). Većina tih bolesnika zadovoljava samo dva od četiri sporedna kriterija pa se kod njih radi o mogućem psorijatičnom artritisu, a nerijetko postoji preklapanje između tih bolesnika i RF (-) poliarikularnog oblika.

Artritis povezan s entezitisom (juvenilne spondiloartropatije)

Ova skupina bolesti uključuje nediiferencirane juvenilne spondiloartropatije, juvenilni AS, artritis vezan uz upalnu bolest crijeva, Reiterov sindrom, te reaktivni artritis. Osnovne karakteristike ove skupine uključuju kasniji nastup bolesti (>8 godina) pretežito u dječaka (muž = 6:2), a uz artritis i entezitis (Ahilove tetive, infraptelarni entezitis, itd.), najveći broj bolesnika ima zahvaćene sakroilijakalne zglobove i/ili bol u lumbosakralnoj regiji (1, 10, 11). Pozitivna obiteljska anamneza spondiloartropatija

je izrazito česta u HLA-B27 pozitivnih bolesnika. U Hrvatskoj, bolesnici koji su HLA-B\*0702 pozitivni imaju 3.93 puta veći relativni rizik razvoja juvenilnih spondiloartropatija, dok kod HLA-B\*2705 pozitivnih bolesnika on iznosi 1,75 (12). Prednji uveitis kod juvenilnih spondiloartropatija, za razliku od JIA, započinje kao akutna bolest praćena crvenilom i pojačanim suzenjem oka. Juvenilni AS u dječjoj dobi ima dva različita tijeka; brzo progresivan koji se ne razlikuje od bolesti odraslih i blaži oblik ("genuini") koji se razvija izrazito sporo i ima odličnu prognozu (13). Osim uobičajenih mikroorganizma (npr. Salmonella, Shigella), u dječjoj dobi reaktivni artritis uzrokuju i bakterije kao npr. Mycoplasma pneumoniae i Borellia burg. Prema definiciji, bolesnici s reaktivnim artritisom nakon 6 mjeseci nemaju više znakova bolesti (14-16). Juvenilne spondiloartropatije se liječe uobičajenom terapijom nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. indometacinom), a kao druga linija koriste se salazopirin, te u novije vrijeme leflunamid i inhibitori TNF- $\alpha$ . Pri tome treba naglasiti da kod ove skupine bolesti bolesnike treba što ranije uključiti u aktivnu fizikalnu terapiju, jer u protivnom rezultati terapije nisu optimalni. Noviji vidovi fizikalne terapije koji uključuju lasersku terapiju pokazali su se izrazito efikasnim u liječenju entezitisa.

**Sistemska oblik JIA (Stillova bolest)**

Ovaj oblik bolesti susreće se u bilo kojoj dobi djetinjstva, podjednako često i kod dječaka i djevojčica, a poznat je i oblik bolesti koji se javlja u odraslih osoba. Bolest započinje karakterističnom visokom temperaturom intermitentnog

Tablica 2.  
Klinička i genetska obilježja najčešćih periodičkih febrilnih stanja.

Table 2  
Clinical and genetic characteristics of the most common periodic fever syndromes.

Bolest	Klinička slika	Genetika	Terapija
Obiteljska groznica (FMF) (19, 20)	monoartritis, peritonitis, pleuritis, eritem, vrućica	AR; MEFV (pirin), M694V	Kolhicin
Hiper IgD sindrom (21, 22)	1. godina života, vrućica, afte, adenopatija, splenomegalija	MVK mut. V3771 (mevalonat kinaza)	genska?
Periodička febrilna stanja vezana uz receptor TNF- $\alpha$	lokalizirana upala praćena crvenilom, bol u abdomenu, mijalgije, periorbitalni edem	AD, 12p13, mut. TNFRSF1A	Enbrel
Obiteljska Hibernijska groznica (Irska) (23, 24)			
Multisistemska bolest novorođenčeta	urtikarija, meningitis, vrućice, papiledema, HSM, erozije hrskavice, > rast patele	ADCIAS1, kriopirin, 1q 44	imunosupresivi blokada IL-1 $\beta$
Obiteljski autoinflamatorni sindrom vezan za hladnoću (FCAS)	otok zglobova, konjuktivitis, urtikarija na hladni podražaj	ADCIAS1, kriopirin, 1q 44	imunosupresivi
Muckle-Wells sindrom (MWS) (25-27)	progresivna senzorneuralna gluhoća, osip i sistemna amiloidoza	ADCIAS1, kriopirin, 1q 44	imunosupresivi
Familijarna hematofagocitozna limfocitocitoza (FHL)	vrućice, HSM, CNS, pancitopenija, sklonost infekcijama	9. i 10. kromosom, perforin	imunosupresivi

tipa (do 39°C) sa predvidivim jednodnevnom ili dvodnevnom "peakovima" temperature, uz brzi povrat na normalu (2). Za vrijeme trajanja povišene temperature javlja se i karakterističan makulozan, nepruritični osip praćen Kobnerovim fenomenom ili dermatografizmom. Prilikom nastupa bolesti artritis najčešće nije prisutan, pa je za postavljanje moguće dijagnoze potrebno isključiti ostale

Tablica 3.  
Rezultati liječenja bisfosfonatima u 9 bolesnika na Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Table 3  
The results of the bisphosphonate treatment in 9 pediatric patients with steroid-related osteoporosis in the Children Hospital Zagreb.

Bolesnici	Ž = 7; M = 2
JIA	n = 7
jDMS	n = 1
SLE	n = 1
Prosječna dob	11,9 g. ( $\pm$ 4,34)
Vrijeme praćenja	34 mj. (r. 24-48)
Prosječno trajanje steroidne terapije	30 mj. (r. 12-55)
Prosječno trajanje terapije bisfosfonatima	25 mj. (r. 12-36)
Prosječna vrijednost T skora na početku terapije:	
vrat femura	-3,04 (r. 1,22 do -3,93)
L2-L4	-3,51 (r. -1,01 do -5.1)

uzroke sličnih simptoma (infekcije, malignitet), a uz trajanje temperature više od 2 tjedna potrebno je da uz osip bolesnik ima bilo generaliziranu limfadenopatiju, hepatosplenomegaliju ili poliserozitis. Artritis je obično poliartikularan i vrlo destruktivan (2). Ne postoji specifičan laboratorijski test za dijagnozu bolesti, no za praćenje aktivnosti bolesti može poslužiti određivanje d-dimera u serumu, čije se prvotno povišene vrijednosti normaliziraju tijekom uspješne terapije (17). Tijek bolesti varira, a u slučaju da se artritis ne javi prognoza je dobra. Bolest se u ranim fazama liječi pulsnim dozama metilprednizolona (30 mg/kg/dan), a kasnije ovisno o dominantnim simptomima (vidi gore). S obzirom da je poznato da je ovaj oblik bolesti direktno vezan uz proupalna svojstva citokina IL-6, ne čudi izrazito povoljan učinak terapije rekombinantnim, humaniziranim monoklonalnim antagonistom IL-6 receptora koji se trenutačno može nabaviti samo u Japanu (18).

#### Ostali oblici

Otprilike 10% bolesnika s juvenilnim artritismom nije moguće svrstati niti u jednu od prije spomenutih podskupina, što dokazuje da i današnja klasifikacija JIA nije savršena.

#### PERIODIČKA FEBRILNA STANJA

U diferencijalnoj dijagnozi vrućice nepoznate etiologije (vrućica koja traje duže od 2 tjedna) osim infektivnih bolesti, maligniteta, te sistemskog oblika JIA dolaze u obzir i periodička febrilna stanja među kojima je svakako najčešća obiteljska mediteranska groznica (FMF). Razvojem molekularne biologije došlo se do spoznaje da su većina tih stanja monogenske bolesti s različitim mutacijama, a osnovna klinička i genetska obilježja bolesti su prikazana u Tablici 2.

#### LJEČENJE OSTEOPOROZE

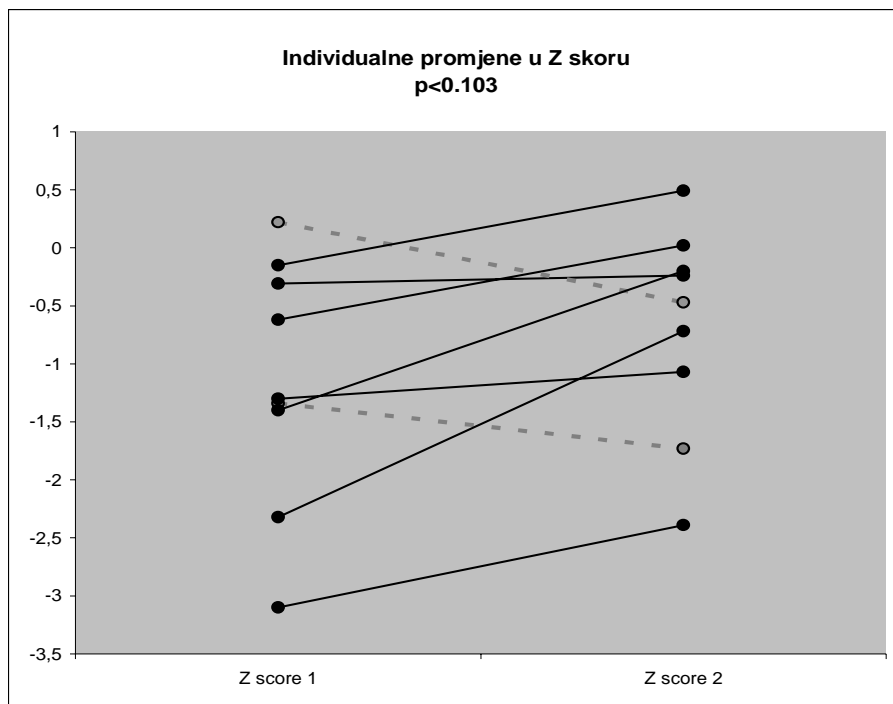
Osteoporoza u reumatskih bolesti nastaje kao posljedica aktivnosti bolesti kao npr. u slučaju JIA (>30% bolesnika), ili češće jatrogeno uslijed dugotrajnog (>3 mjeseca) liječenja kortikosteroidima (29). Prijašnje mjere prevencije korištenjem vitamina D i kalcija nisu se pokazale efikasnim, pa se stoga u zadnje vrijeme u tu svrhu koriste bisfosfonati. Bisfosfonati su skupina spojeva koja sprječava resorpciju kosti, a usprkos činjenice da nisu sustavno ispitivana kod djece (s izuzetkom ostogenesis imperfecta), sve se više koriste kod djece s reumatskim bolestima i posljedičnom osteoporozom. Osteoporozu utvrđujemo mjerenjem razgradnih produkata kostiju u serumu i urinu te densitometrijom

(30). U Tablici 3. i Slici 1. prikazani su rezultati liječenja bisfosfonatima kod devet bolesnika u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Bolesnici su bili liječeni bilo pamidronatom (Aredia; n = 7) u dozi od 7,5 ili 15 mg i.v. svaka 3 tjedna (ovisno o dobi djeteta), ili alendronatom (Fosamax; n = 210 mg/dan p.o. (alternativno 70 mg p.o. 1x tjedno). Na osnovu naših rezultata i nedavno objavljenih rezultata Cimaza i sur. koji su pokazali da terapija alendronatom u trajanju od 12 mjeseci dovodi do smanjenja parametara pregradnje kostiju i poboljšanja nalaza densitometrije (BMD) preporuča se terapija bisfosfonatima kod bolesnika s reumatskim bolestima liječenim steroidima duže od 3 mjeseca (31).

#### ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

Autoantitijela usmjerena protiv različitih anionskih fosfolipida i plazma proteina (aPL) su često povezana s antifosfolipidnim sindromom (APS) koji se klinički u dječjoj dobi manifestira opevanim venskim i/ili arterijskim trombozama, trombocitopenijom, cerebralnim krvarenjima, lividom, vaskulitisom i Raynaudsovim sindromom (32). Razlikujemo "primarni" APS (Sneddon sindrom), te češći "sekundarni" APS u sklopu sistemnog lupusa eritematozusa (SLE) (33). Najčešća autoantitijela koja



Slika 1. Individualni Z skorovi bolesnika liječenih bisfosfonatima. Definicije: osteopenija: 1-2,5 S.D. odstupanje od prosječne BMD za dob i spol; osteoporosis:  $\geq 2,5$  S.D. odstupanje od prosječne BMD za dob i spol. Postoji statistički značajno poboljšanje ( $p < 0,05$ ) BMD na vratu femura i L2-L4 u 9/9 bolesnika. Iako statistički ne značajno, poboljšanje Z skora je u 7/9 bolesnika prosječno iznosilo 107% (raspon 18-427). Nađena je izrazita pozitivna korelacija uspješnosti terapije i starije dobi ( $> 5$  godina starosti) ( $R^2 = 0,8551$ ).

Figure 1 Individual Z scores for the patients treated with bisphosphonates. Definitions: osteopenia: 1-2.5 S.D. difference of average BMD for age and sex; osteoporosis:  $\geq 2.5$  S.D. difference of average BMD for age and sex. We have found statistically significant improvement ( $p < 0.05$ ) of BMD on the femoral neck and L2-L4 spine in 9/9 patients. Although without statistically significant improvement, Z score increased for average 107% in 7/9 patients (range 18-427). There was a distinct positive correlation between efficacy of the therapy and older age ( $> 5$  of age) ( $R^2 = 0.8551$ ).

Tablica 4. Klasifikacijski kriteriji za dijagnozu sistemskog lupusa eritematozusa.

Table 4 Classification criteria for the diagnosis of SLE

Klasifikacijski kriteriji za SLE
Malarni osip
Diskoidni osip
Fotosenzibilnost
Aftozni stomatitis
Artritis
Serozitis (pleuritis, peritonitis, perikarditis)
Bubrežna bolest (proteinurija)
Neurološka bolest (psihoza, epilepsija itd.)
Hematološka bolest (limfopenija)
Imunološka bolest (anti-ds-DNK antitijela itd.)
Pozitivan ANF
Antifosfolipidni sindrom (aCL antitijela, LAC)

Za pozitivnu klasifikaciju SLE dovoljno je zadovoljiti 4 od 11 navedenih kriterija (35).

se povezuju uz APS su anti- $\beta$ -2-GPI, anti-protrombinska antitijela, antikardiolipini (aCL-IgG, IgM) i lupus antikoagulansi (LAC). Mehanizam djelovanja kojim aPL interferiraju s kaskadom sustava zgrušavanja krvi uključuju: inhibiciju oslobađanja endotelnih prostaglandina (PG12) i aktivatora plazminogena; ometanje aktivacije inhibitora koagulacije (proteina C, proteina S, antitrombina III), direktno vezanje na fosfolipide trombocita (PL), inhibiciju stvaranja kalikreina i interakciju s prirodnim inhibitorom koagulacije  $\beta$ -2 glikoproteina 1 ( $\beta$ -2-GPI) (34). Važno je napomenuti da posrednim vezanjem aCL preko ( $\beta$ -2-GPI može doći do aktivacije komplemента i oštećenja endotela krvnih žila s posljedičnim vaskulitisom. Antifosfolipidni sindrom je u novoj klasifikaciji SLE (ne dijagnostičkim kriterijima!) zamijenio LE stanice (anti-histonska

autoantitijela), pa su stoga ti kriteriji sažeto prikazani u Tablici 4.

#### JUVENILNI DERMATOMIOZITIS

Juvenilni dermatomiozitis je najčešća upalna bolest mišića u dječjoj dobi karakterizirana proksimalnom mišićnom slabosti, osipom (heliotropni osip, Gottronove papule), te uvećanim vrijednostima mišićnih enzima (CK, aldolaza, itd.) (36). Dok je klinički tijek bolesti dobro poznat, kao i terapija bolesti (i.v. pulsne doze steroida, te p.o. steroidi i metotreksat), sve do nedavno etiologija te bolesti je bila nepoznata. Nedavno obavljenim istraživanjem pokazano je da je "triger" autoimunskog zbivanja, slično reumatskoj vrućici sličnost "M5" antigena piogenog streptokoka i miozina (37).

## LITERATURA

1. Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-4.
2. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. U: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, IV eds, WB Saunders, 2001; 133.
3. Harjaček M, Ruperto N, Ostojić J, Bukovac LT. The Croatian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheum* 2001; 19: 40-4.
4. Harjaček M. Immunopathology of juvenile idiopathic arthritis: the role of cytokines and defective apoptosis. *Period Biol* 1999; 101(4): 303-10.
5. Harjaček M, Diaz-Cano S, Alman BA et al. Prominent Expression of mRNA for proinflammatory cytokines in synovium in patients with Juvenile rheumatoid arthritis or chronic Lyme arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 497-503.
6. Harjaček M, Diaz-Cano S, De Miguel M et al. Expression of galectin-1 and -3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1914-22.
7. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2261-8.
8. Vencovsky J, Jarosova K, Ruzickova S et al. Higher frequency of Allele 2 of the Interleukin-1 receptor antagonist gene in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2387-91.
9. Southwood TR, Delgado EA, Wood B et al. Psoriatic arthritis in childhood. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (Suppl 1): 119.
10. Dougados M, van der Linden, Juhlin R et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
11. Cabral DA, Malleon PM, Petty RE. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1051-70.
12. Harjaček M, Ostojić J, Grubić Z. HLA B\*0702 is strongly associated with spondyloarthropathies in Croatian children. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 239.
13. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Cassidy N, Duarte C, Casarin J, Cifuentes M, Lino L. Genuine ankylosing spondylitis in children: A case-control study of patients with early definite disease according to adult-onset criteria. *J Rheumatol* 1996; 23: 2140-7.
14. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis. Role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis & Rheum* 2002; 46(2): 319-27.
15. Fendler C, Laitko S, Sorensen H, Grienberg-Lerche C, Groh A, Uksila J et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 337-43.
16. M Harjaček, J Ostojić, O Djaković-Rode. Juvenile spondyloarthropathy associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 727.
17. B. Bloom, LB Tucker, LC Miller, JG Schaller. Fibrin d-dimer as a marker of disease activity in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1620-5.
18. T Naka, N Nishimoto, T Kishimoto. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002; 3: 233-42.
19. E Ince, N Bakar, M Tekin, T Kendirli, N Ozkaya, N Akar, F Yalicinkaya. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2002; 21: 213-7.
20. S Padeh, Y Shinar, E Pras, D Zemer, P Langevitz, M Pras, A Livneh. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 185-90.
21. J Frenkel, SM Houten, HR Waterham et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 579-84.
22. PD Arkwright, MF McDermott, SM Houten et al. Hyper IgD (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 484-8.
23. MF McDermott, I Aksentijevich, J Galon, EM McDermott, BW Ogunkolade et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44.
24. M Delpech, G Grateau. Genetically determined recurrent fevers. *Curr Opin Immunol* 2001; 539-42.
25. C Dode, N Le Du, L Cuisset et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1498-506.
26. E Aganna, F Martinon, PN Hawkins et al. Association of mutations in the NALP3 / CIAS1 / PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2445-52.
27. I Aksentijevich, M Nowak, M Mallah et al. De Novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) 2002; 46: 3340-8.
28. EK Goransdotter, B Fadeel, S Nilsson-Ardnor et al. Spectrum of perforin gene mutation in familial hemophagocytic lymphocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 590-7.
29. Cassidy JT. Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 245-50.
30. Pereira RMR, Falco V, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinari NH. Abnormalities in the biochemical markers of bone turnover in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 251-5.
31. Chimaz R, Gattorno M, Sormani MP et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2002; 29: 1786-92.
32. T Avcin, R Chimaz, PL Meroni. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric population. *Lupus (England)* 2002; 11: 4-10.
33. T Lee, E von Scheven, C Sandborg. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol (US)* 2001; 13: 415-21.
34. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of diseases expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum (US)* 2002; 46: 1019-27.
35. T McAlindon. Update on the epidemiology of systemic lupus erythematosus: new spins on old ideas. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 104-112.
36. AV Ramanan, BM Feldman. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 833-57.
37. M Massa, N Costouros, F Mazzoli et al. Self epitopes shared between human skeletal myosin and *Streptococcus pyogenes* M5 protein are targets of immune responses in active juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 46: 3015-25.

*Summary*

NEWS IN PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

*M. Harjaček*

*Pediatric rheumatology is rather new and dynamic subspecialty that contains spectrum of mostly autoimmune diseases. In a majority of diseases etiology is still unknown. It is almost impossible to single out all current thinking related to individual disease, so only most common ones will be discussed in the text: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA); oligoarticular type (persistent oligoarthritis); oligoarticular subtype with polyarticular course (extensive oligoarthritis), polyarticular, RF (-) subtype, polyarticular, RF (+) subtype, psoriatic arthritis, enthesitis-related arthritis (juvenile spondyloarthropathies), systemic-onset subtype of JIA (Still's disease), periodic fever syndromes, treatment of the steroid-related osteoporosis, antiphospholipid syndrome and juvenile dermatomyositis.*

Descriptors: PEDIATRIC RHEUMATOLOGY; AUTOIMMUNE DISEASES