

BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

RADILA: AJLA MEHIĆ, DR MED,
SPECIJALIZANT PORODIČNE
MEDICINE

Vezivno tkivo je jedno od četiri osnovna tkiva u ljudskom organizmu (pored epitelnog, mišićnog i nervnog). Njegova glavna uloga je povezivanje, potpora i zaštita drugih tkiva i organa.

Vezivno tkivo se sastoji od

- Ćelija – fibroblasti
- Međustanične supstance (matriksa) – polutečna, gelasta ili čvrsta supstanca koja „drži“ ćelije.
- Vlakana:Kolagena vlakna – daju čvrstinu i otpornost na istezanje.

Elastična vlakna – daju elastičnost (npr. pluća, krvni sudovi).

Retikulinska vlakna – mrežasta, daju potporu organima (limfni čvorovi, jetra).

Postoji preko 200 bolesti vezivnog tkiva, a možemo ih podijeliti u **tri skupine: autoimune bolesti, genetski poremećaji (Marfanov sindrom, Ehler Danlos sindrom) i karcinomi (sarkomi).**

Različite su kliničke slike kod različitih bolesti međutim, muskuloskeletna bol, slabost, umor, ukočenost su česti simptomi kod svih.

Utiču na pluća i kardiovaskularni sistem.

REUMATOIDNI ARTRITIS – M06.9

Kronična, autoimuna, upalna sistemna bolest koja preko sinovitisa vodi ka artritisu, burzitisu i tendovaginitisu.

Dolazi i do pojave ekstraartikularnih manifestacija.

Bolest ima progresivan tijek s periodičnim akutizacijama.

Najčešće se javlja između 30 i 50 godine života.

3X češća kod žena.

Danas je cilj rano postaviti dijagnozu i rano pristupiti adekvatnom liječenju kako bi se smanjile komplikacije koje nastaju kao rezultat progresije bolesti.

Procjenjuje se da od RA boluje 0.24 do 1% svjetske populacije.

Klinička slika:

1. nespecifični opći simptomi: umor, noćno znojenje, mijalgije, subfebrilne temperature, palmarni eritem, lomljivi nokti

2. simetrični poliartritis, ev. tendovaginitis, bursitis: kronični sinovitis sa stvaranjem panusa i razaranjem hrskavice je specifično za RA- bol i otok MFP i PIP zglobova (Gaenslenov znak).

Artritis se širi centripetalno po udovima-koljena, laktovi, potom ramena i kukovi.

Ne zahvata DIP zglobovi drugog i petog prsta i ne zahvata torakalnu i lumbosakralnu kralježnicu.

Jutarnja ukočenost (više od 30 min) je posljedica edema zglobne čahure i periartikularnih tkiva.

Sindrom karpalnog kanala.

Bakerova cista.

3. reumatoidni čvorići-u 20% slučajeva

4. promjene na noktima

5. ekstraartikularne manifestacije: perikarditis, promjene na srčanim zaliscim, pleuritis, fibroza pluća, vaskulitis, prijevremena ateroskleroza, sicca sindrom u 30 % slučajeva



TABLE 2

Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis

Manifestation	Characteristics
Cardiac	
Accelerated atherosclerosis	Leading cause of death in patients with RA
Pericarditis	Present in 30% to 50% of persons with RA on autopsy, rarely leads to tamponade
Eye	
Episcleritis/scleritis	Acute, red, painful eye; occurs in less than 1% of patients with RA
Keratoconjunctivitis sicca	Secondary Sjögren syndrome, dry mouth may also occur
Peripheral ulcerative keratitis	More severe scleritis, if untreated can perforate anterior chamber
Hematologic	
Amyloidosis	Caused by chronic inflammation
Felty syndrome	Splenomegaly, neutropenia, and thrombocytopenia
Nervous system	
Cervical myelopathy	Caused by C1-C2 subluxation, seen on flexion-extension radiography
Neuropathy	Carpal tunnel, mononeuritis multiplex (foot drop)
Pulmonary	
Caplan syndrome	Nodules and pneumoconiosis (e.g., in coal miners)
Interstitial lung disease	May resemble bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis, patient may also have pulmonary arterial hypertension
Pleural effusion	Exudative effusion with markedly low glucose level
Pulmonary nodules	Can be asymptomatic
Skin	
Rheumatoid nodules	Firm or rubbery, located on pressure areas (e.g., olecranon)
Vasculitis	Poor prognosis, increased mortality, rare but occurs with severe RA (i.e., erosive, deforming, and seropositive disease)

RA = rheumatoid arthritis.

Adapted with permission from Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician. 2011;84(11):1250.

DIJAGNOZA

- Anamneza (osobna I porodična)
- Fizikalni pregled
- Laboratorijski testovi
- Testovi aktivnosti upale – SE, CRP
- Hematološke pretrage – KKS, Fe (povišeni neutrofili i trombociti, anemija kronične bolesti)
- Immunološki testovi – RF, anti CCP (specifičan, služi i za praćenje tijeka bolesti) , ANA
- Rtg (bitan je radi utvrđivanja agresivnosti bolesti)
- UZV s doplerom-utvrđuje se upalna aktivnost
- MRI

2020 ACR-EULAR Classification- Rheumatoid Arthritis

Joint Involvement	
1 large joint	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints, +/- large joints	3
>10 joints (at least 1 small joint)	5
Serology (need at least 1)	
Negative RF, negative anti CCP Ab	0
Low positive RF <i>or</i> low positive anti CCP Ab	2
High positive RF <i>or</i> high positive anti CCP Ab	3
Acute Phase reactants (need at least 1)	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR	0
Abnormal CRP <i>or</i> abnormal ESR	1
Duration of symptoms	
< 6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

For patients with at least 1 joint with definite clinical synovitis, not better explained by another disease

Rule out:

- Psoriatic arthritis
- Viral polyarthritis
- Gout
- CPPD
- SLE

≥ 6/10 definite RA

Pod malim zglobovima podrazumijevaju se MFP zglobovi šaka, PIP zglobovi, od 2. do 5. metatarzalnog zgloba stopala, IF zglobovi palca šake i zglobovi zapešća, a velikim zglobovima se smatraju ramena, laktovi, kukovi i gležnjevi.

U pogledu serološke dijagnostike smatra se da su RF ili anti CCP niskopozitivni ukoliko su vr do tri puta veće.

Kada je dijagnoza uspostavljena pristupa se odrediti aktivnost bolesti uz pomoć indeksa bolesti DAS-koji procjenjuje aktivnost bolesti u 28 zglobovag ekstremiteta i koljenima.

Visoko aktivna bolest: DAS veci od 5.1 ili 3.2 + 4 otečena zgloba bilo koje lokalizacije.

LIJEČENJE

Rana dijagnoza i rano odgovarajuće liječenje lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARDs) potrebno je kako bi se spriječilo trajno oštećenje hrskavice i posljedično nastanak deformacija.

Razlikujemo **konvencionalne sintetske DMARDove** (metotreksat, sulfasalazin i leflunomid), **biološke lijekove** (inhibitor TNF alfa, IL 6, blokator CD 20 limfocita) i **ciljane sintetske lijekove** (JAK inhibitori-tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib)

Liječenje se započinje metotreksatom 25mg sedmično, oralno, uz glukokortikoide, prednison, 5 do 20 mg.

Liječenje glukokortikoidima ne bi trebalo biti duže od tri mjeseca, i kao monoterapija se daje ukoliko su konvencionalni sint ili biološki kontraindicirani.

Prije nego što se započne terapija biološkim ili ciljano sintetskim DMARDovima potrebno je provesti liječenje sa najmanje 2 konvencionalno sintetska lijeka u punoj dozi od kojih jedan mora biti metotreksat, i to u trajanju od ukupno 6 mjeseci.

TABLE 3

Biologic and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

Drug	Mechanism for rheumatoid arthritis	Adverse effects	Typical dosage	Cost*
Nonbiologic†				
Methotrexate	Inhibits dihydrofolate reductase	Liver effects, teratogenesis, hair loss, oral ulcers	Up to 25 mg orally or subcutaneously every week	\$60 for 40 2.5-mg tablets \$10 for one 2-mL vial (25 mg per mL)
Leflunomide (Arava)	Inhibits pyrimidine synthesis	Liver effects, gastrointestinal effects, teratogenesis	10 to 20 mg orally every week	\$30 (\$175)
Hydroxychloroquine (Plaquenil)	Antimalarial, blocks toll-like receptors	Rare ocular toxicity	200 to 400 mg daily	\$55 (\$210)
Sulfasalazine (Azulfidine)	Folate depletion, other mechanisms unknown	Anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, gastrointestinal effects	500 to 1,500 mg twice per day	\$15 (\$90)
Biologic				
Anti-TNF agents				
Adalimumab (Humira)	Anti-TNF- α	TB, opportunistic infection	40 mg subcutaneously every two weeks	NA (\$4,500)
Certolizumab pegol (Cimzia)	Anti-TNF- α , pegylated	TB, opportunistic infection	400 mg subcutaneously every four weeks	NA (\$4,000)
Etanercept (Enbrel)	Anti-TNF- α , receptor	TB, opportunistic infection	50 mg subcutaneously every week	NA (\$4,500)
Golimumab (Simponi)	Anti-TNF- α	TB, opportunistic infection	100 mg every four weeks	NA (\$4,900)
Infliximab (Remicade)	Anti-TNF- α	TB, opportunistic infection, infusion reaction	3 to 5 mg per kg intravenously every six to eight weeks	NA (\$2,500) for two 100-mg vials
Other biologic agents				
Abatacept (Orencia)	Costimulator blocker, cytotoxic T lymphocyte antigen 4	Opportunistic infection	125 mg subcutaneously every week, or 500 to 1,000 mg intravenously every four weeks	NA (\$4,000)
Anakinra (Kineret)	Anti-interleukin-1 receptor blocker	Opportunistic infection, injection site pain	100 mg subcutaneously daily	NA (\$4,000)
Rituximab (Rituxan)	Anti-CD20, eliminates B cells	Infusion reaction, opportunistic infection, progressive multifocal leukoencephalopathy	1,000 mg intravenously every six months	NA (> \$5,000‡)
Sarilumab (Kevzara)	Anti-interleukin-6 receptor blocker	Opportunistic infection	150 to 200 mg subcutaneously every two weeks	NA (\$2,700)
Tocilizumab (Actemra)	Anti-interleukin-6 receptor blocker	Opportunistic infection, hyperlipidemia	4 to 8 mg per kg intravenously every four weeks, or 162 mg subcutaneously every week or every two weeks	NA (\$2,000) for one 20-mL vial (20 mg per mL)
Tofacitinib (Xeljanz)	Janus kinase inhibitor	TB, opportunistic infection	5 mg daily or twice per day, or 11 mg daily extended release	NA (\$2,000) NA (\$4,000) for extended release

NA = not available; TB = tuberculosis; TNF = tumor necrosis factor.

*—Estimated retail price of one month's treatment (lower dose used for pricing purposes) based on information obtained at <http://www.goodrx.com> (accessed October 20, 2017). Generic price listed first; brand price listed in parentheses.

†—Nonbiologic drugs listed in approximate order of priority.

‡—Cost of a single dose; typically infused in a hospital setting.

Adapted with permission from Wasserman AM. *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis*. Am Fam Physician. 2011;84(11):1249.

Osim farmakološke terapije važno je i provođenje fizikalne terapije uz edukaciju bolesnika o njegovoj bolesti.

SLE-SISTEMSKI LUPUS ERYTHEMATODES

Sistemska bolest kože i krvožilnog veziva mnogobrojnih organa s vaskulitisom malih arterija i arteriola povezan s odlaganjem imunskih kompleksa koji se sastoje od DNA, anti ds DNA, komplemenata i fibrina

Češća kod žena, pretežno se pojavljuje u fertilnoj dobi.

Nepoznate etiologije-genetika, okoliš-UV zračenje, estrogen, lijekovi-izoniazid, prokainamid

Patofiziologija:

oksidativni stres-oštećena DNA-apoptoza stanice-reduciran klirens apoptotičnog materijala- antigen+protutijelo kompleks se odlaze u organe-aktivacija komplementa

KLINIČKA SLIKA:

- Opće tegobe-povišena tjelesna temp, limfadenopatija, slabost,gubitak tjelesne težine
- *Zglobno mišićne tegobe*
- *Promjene na koži – leptirasti osip, diskoidni lupus, fotosenzitivnost,oronazalne ulceracije, ožiljna alopecija, Rynaudov sindrom*
- *Lupusni nefritis*
- *Kardiopulmonalne promjene: pleuritis, perikarditis,endokarditis, miokarditis*
- *Neurološke promjene – uz renalnu zahvaćenost, također određuje prognozu bolesti,*
- Fokalna forma-lezije na MRI, neurološka simptomatologija
- Difuzna forma-uredan MRI, simptomatologija je uglavnom psihijatrijska
- Periferni nervni sistem je zahvaćen u 15%

Laboratorij:

- Nespecifični znakovi bolesti: povišena SE, normalan CRP, snižen komplement C3 i C4, anemija, alfa 2 globulini sniženi
- Specifični imunološki nalazi: ANA (95%), anti ds DNA (60 do 90% slučajeva), anti Sm, antiRo, antifosfolipidna protutijela (35%, imaju visok rizik za nastanak antifosfolipidnog sindroma)
- Citopenija inducirana antitijelima: Coombs poz hemolitička anemija, leukopenija, limfocitopenija, trombocitopenija

OBLICI BOLESTI:

1. Akutni kožni lupus erythematoses-samo koža, povoljna prognoza
2. Kronični diskoidni lupus erythematoses-lokalizirana(glava u 90%) i diseminirana forma, u 95% slučajeva zahvata samo kožu
3. Subakutni kožni lupus erythematoses-teža kl slika jer uključuje i opći osjećaj bolesti (artralgije,mialgije) uz promjene na koži+Sjogrenov sindrom moguć
4. SLE- zahvaćeni unutrašnji organi, ozbiljna prognoza, određena stepenom zahvaćenosti bubrega, ACR kriterij za dijagnozu.

New EULAR/ACR criteria for the classification of SLE

Clinical domains	Points
Constitutional domain Fever	2
Cutaneous domain Non-scarring alopecia	2
Oral ulcers	2
Subacute cutaneous or discoid lupus	4
Acute cutaneous lupus	6
Arthritis domain Synovitis or tenderness in at least 2 joints	6
Neurologic domain Delirium	2
Psychosis	3
Seizure	5
Serositis domain Pleural or pericardial effusion	5
Acute pericarditis	6
Hematologic domain Leukopenia	3
Thrombocytopenia	4
Autoimmune hemolysis	4
Renal domain Proteinuria > 0.5 g/24 hr	4
Class II or V lupus nephritis	8
Class III or IV lupus nephritis	10

Immunologic domains	Points
Antiphospholipid antibody domain Anticardiolipin IgG > 40 GPL or anti-β2GP1 IgG > 40 units or lupus anticoagulant	2
Complement proteins domain Low C3 or low C4	3
Low C3 and low C4	4
Highly specific antibodies domain Anti-dsDNA antibody	6
Anti-Sm antibody	6

REFERENCE: Aringer et al. Abstract #2928. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting

- ✓ Classification criteria are not diagnosis criteria
- ✓ All patients classified as having SLE must have ANA ≥ 1:80 (entry criterion)
- ✓ Patients must have ≥ 10 points to be classified as SLE
- ✓ Items can only be counted for classification if there is no more likely cause
- ✓ Only the highest criterion in a given domain counts
- ✓ SLE classification requires points from at least one clinical domain

@Lupusreference

LIJEČENJE:

- Interdisciplinarno u odnosu na stupanj bolesti.
- Prestati davati lijekove koji eventualno uzrokuju bolest.
- Primjena retinoida, SPF faktora, kreme sa kortikosteroidima ili takrolimusom 0.1 % kod kožnog oblika
- NSAID
- Hidroksiklorokin
- Kortikosteroidi-kod akutizacije i vremenski ograničeno
- Imunosupresivi
- Azatioprin, ciklofosfamid
- Belimumab-prvi biološki lijek za SLE odobren u akutnoj fazi bolesti
- Korekcija kardiovaskularnih čimbenika rizika –vrlo je važna antihipertenzivna th kod pacijenata sa nefrološkim manifestacijama lupusa
- Profilaksa osteoporoze kod pacijenata koji su na kortikosteroidima

POLIMIOZITIS I DERMATOMIOZITIS- M33.1, M33.2

Upalna sistemska bolest skeletne muskulature s limfocitnom infiltracijom, posebno intrafascikularno bez zahvaćenosti krvnih žila i odlaganja imunokompleksa

Kod dermatomiozitisa zahvaćena je i koža.

Češće kod žena, 2x.

Dijagnoza:

- mišićna slabost, povećane vr CK, stimulacijski elektromiogram, edem mišića (MRI, scintigrafija), biopsija mišića, UZV srca, manometrija jednjaka...
- **Lab:** **povišen CK,AST,LDH**, mioglobin, SE, leukocitoza, ANA pt, anti Jo pt, anti Mi2 pt, anti Pm Scl pt, anti 150/140, anti SRP

OBLICI BOLESTI:

1. IDIOPATSKI POLIMIOZITIS 30%
2. IDIOPATSKI DERMATOMIOZITIS 25%
3. POLIMIOZITIS/DERMATOMIOZITIS KOD MALGINIH TUMORA 10% (češće je udružen DM sa tumorima, a 70 % govorimo o adenokarcinomu cerviksa,pluća, ovarija, gušterače, mokraćnog mjehura i želuca)
4. POLIMIOZITIS/DERMATOMIOZITIS S VASKULITISIMA U DJEČIJOJ DOBI 5%
5. POLIMIOZITIS/DERMATOMIOZITIS KOD KOLAGENOZA 30%

Klinička slika:

- Miozitis proksimalne muskulature ekstremiteta sa slabošću mišića u području ramenog i zdjeličnog pojasa, mijalgije slične grčevima, poteškoća pri ustajanju i dizanju ruku iznad horizontale, povišena tjelesna temperatura
- Promjene na koži: lividno crveni edematozni eritemi na licu, pogotovo periorbitalno, plačljiv izraz lica, lihenoidne bjeličaste do blijedo crvene papule na ekstenzornim stranama prstiju-tkz **Gottronove papule**, eritemi i ragade na dlanovima i vrhovima prstiju-tkz mehaničarske ruke
- Zahvaćenost unutarnjih organa- ezofagus-otežano gutanje, srce-miokarditis, pluća-alveolitis i fibroza
- **Liječenje:** odsranjenje tumora, kortikosteroidi, imunosupresivi, visoke doze imunoglobulina, hemoterapija s autolognom transplatacijom matičnih stanica



SISTEMSKA SKLERODERMIJA M34.0

Sklerodermija je hronična, autoimuna bolest vezivnog tkiva koju karakteriše prekomjerno stvaranje kolagena.

To dovodi do zadebljanja, otvrdnjavanja i smanjenja elastičnosti kože, a kod nekih pacijenata i do zahvatanja unutrašnjih organa (pluća, srce, bubrezi, probavni trakt).



- **Oblici sklerodermije**

- Lokalizovana sklerodermija**

- Promjene uglavnom ograničene na kožu i potkožno tkivo. Može se pojaviti u obliku:

- Morfea – ovalne zadebljale ploče na koži.

- Linearna sklerodermija – traka zadebljane kože, najčešće na ekstremitetima ili licu.

- Sistemska skleroza (sklerodermija)**

- Pored kože, zahvaćeni su i unutrašnji organi.

- Ograničena forma – promjene na koži lica i distalnim dijelovima ekstremiteta, često povezana sa Raynaudovim fenomenom- CREST sindrom.

- Česta pojava plućne hipertenzije kod ograničenog oblika.

- Difuzna forma – brže napreduje, zahvata šira područja kože i organe (pluća, srce, bubrege, probavni trakt).

Kliničke manifestacije

- **Koža:** zadebljanje, sjajna i zategnuta koža, gubitak dlaka i znojnih žlijezda, početak bolesti je na šakama, sa dalje cetripetalnim širenjem (razlika od dermatomiozitisa-centrifugalno širenje),
- edem-induracija-atrofija
- Nekroze ugriza stakora, mikrostomija, koža nad sternumom zategnuta, usta u obliku duhanske vreće
- **Raynaudov fenomen:** prolazni spazam krvnih sudova na prstima ruku/nogu pri hladnoći ili stresu (blijedenje → cijanoza → crvenilo).
- **Zglobovi i mišići:** bol, ukočenost, smanjenje pokretljivosti.
- **Pluća:** plućna fibroza, plućna hipertenzija.
- **Srce:** poremećaji ritma, insuficijencija.
- **Bubrezi:** sklerodermijska renalna kriza (nagla hipertenzija, insuficijencija)
- **Probavni sistem:** refluks, smanjena peristaltika jednjaka i crijeva.



Dijagnoza

- Klinički pregled (promjene na koži, Raynaud).
- Laboratorijski nalazi: antitijela (**ANA, anti-centromer, anti-Scl-70**).
- Instrumentalne metode: kapilaroskopija, RTG/CT pluća, ultrazvuk srca i bubrega.

Liječenje

- **Terapija je simptomatska i usmjerena na sprječavanje komplikacija:**
 - Vazodilatatori (npr. nifedipin) za Raynaudov fenomen.
 - Imunosupresivi (metotreksat, ciklofosfamid, mikofenolat mofetil) kod organskog zahvatanja.
 - Kortikosteroidi u određenim slučajevima.
 - ACE inhibitori kod bubrežnih komplikacija.
 - Fizioterapija i njega kože.

SJOGRENOV SINDROM M35.0



Sjogrenov sindrom je **hronična autoimuna bolest** kod koje imuni sistem napada vlastite žlijezde, prvenstveno **suzne i pljuvačne**, što dovodi do njihovog oštećenja i smanjene funkcije.

Spada u grupu bolesti vezivnog tkiva i može se javljati samostalno (primarni Sjogrenov sindrom) ili zajedno s drugim autoimunim oboljenjima, poput reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa ili sklerodermije (sekundarni Sjogrenov sindrom).

Češća kod žena | po učestalosti druga bolest iz kruga autoimunih bolesti, nakon RA.

Simptomi:

- **Suhoća usta (kserostomija)** – teškoće pri gutanju, žvakanju, govoru; povećan rizik za karijes i infekcije.
- **Suhoća očiju (kseroftalmija)** – osjećaj peska u očima, peckanje, crvenilo, osetljivost na svetlost.
- Suhoća kože, nosa, grla ili genitalija.

Dijagnoza se postavlja kombinacijom:

- kliničke slike (suhe oči i usta),
- testova (Schirmer test za suze, Saxon test za pljuvačne žlijezde),
- laboratorijskih nalaza (prisustvo antitijela – **anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti M3, ANA, RF**),
- ponekad biopsije male pljuvačne žlijezde.

Terapija:

1. Terapija osnovne bolesti kod sekundarnih oblika
2. Simptomatska
3. Lokalna aplikacija ciklosporina potiče sekreciju suza
4. Hidroksiklorokin poboljšava produkciju pljuvačke

SHARPOV SINDROM- MCTD M35.1

Relativno benignan tijek bolesti koji se preklapa sa SLE, sklerodermijom , polimiozitisom, RA.

Zahvaćenost bubrega, srca i CNS-a je jako rijetka.

Raynaudov fenomen je obavezan i često u spoju sa simptomima koji prate sklerodermiju na koži.

Kod gotovo svih pacijenata su prisutna anti U1RNP pt (antiribonukleinska pt).

U biopsiji koženaalazimo odlaganje IgGa u jezgrama keratinocita.

Slična th kao i kod SLE.