

# 12-letni deček z juvenilnim idiopatskim artritism in Crohnovo boleznijo

## 12-year old boy with juvenile idiopathic arthritis and Crohn's disease

Saša Šetina Šmid\*, Jernej Breclj, Gašper Markelj  
Pediatrska Klinika, UKC Ljubljana  
Gastroenterolog 2020; 2: 14–17

**Ključne besede:** zunajčrevesne manifestacije kronične vnetne črevesne bolezni, juvenilni idiopatski artritis, tarčno zdravljenje

**Key words:** extraintestinal manifestations of chronic inflammatory bowel disease, juvenile idiopathic arthritis, targeted therapy

### IZVLEČEK

Pri otrocih je v sklopu zunajčrevesnih manifestacij kronične vnetne črevesne bolezni najpogosteje prizadet mišično-skeletni sistem. Artritis se lahko pojavi pred drugimi znaki kronične vnetne črevesne bolezni, kot prikazuje primer 12-letnega dečka z juvenilnim idiopatskim artritism in kasneje potrjeno Crohnovo boleznijo, uspešno zdravljenega z adalimumabom.

### ABSTRACT

Extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease most often affect the musculoskeletal system. Arthritis can occur prior to the bowel-related symptoms, as can be seen from the reported case of a 12-year-old boy treated for juvenile idiopathic arthritis and Crohn's disease with adalimumab.

### UVOD

Zunaj črevesne manifestacije kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) so pri otrocih pogostejše kot pri odraslih (1). V prvih letih bolezni se pojavijo pri več kot tretjini bolnikov (2). Najpogostejše med njimi so mišično-skeletne manifestacije, med katere sodijo periferne in aksialne artropatije in so lahko odvisne ali neodvisne od poteka KVČB. Pri otrocih povezava s statusom HLA-B27 ni tako izrazita kot pri odraslih bolnikih, najpogostejši obliki prizadetosti sklepov v

sklopu KVČB pa sta seronegativni sakroileitis in spondiloartropatije (3).

Artritis se lahko pri otrocih pojavi pred jasno klinično sliko KVČB (4) in kot tak ustreza širokim diagnostičnim kriterijem juvenilnega idiopatskega artritisa (JIA), najpogostejšega revmatičnega obolenja otrok.

JIA je heterogena skupina avtoimunskih vnetnih bolezni sklepov pri otrocih, ki so starejši od šestih mesecev in mlajši od 16 let; najpogosteje prizadene otroke med prvim in šestim letom. Mednarodna

\*Saša Šetina Šmid, dr. med.  
Pediatrska Klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana  
E-pošta: sasa.setina@kclj.si

zveza revmatoloških združenj (iz angl. International League of Associations for Rheumatology, ILAR) je JIA razdelila v sedem kategorij (sistemski artritis, oligoartritis, poliartritis z revmatoidnim faktorjem (RF), poliartritis brez RF, psoriatični artritis, z entezitisom povezan artritis, neopredeljeni artritis) (5).

S predstavitvijo poteka diagnostike in zdravljenja JIA in Crohnove bolezni pri 12-letnem dečku želimo prikazati pomen ustrezne klinične presoje in multidisciplinarnе obravnave tovrstnih bolnikov.

## PRIKAZ PRIMERA

12-letni deček je bil novembra 2015 prvič napoten v pediatrično revmatološko ambulanto zaradi dolgotrajnih bolečin v sklepih. Bolečine v kolkih so se prvič pojavile v starostih štirih let, izzvenele so po strogem počitku. V tistem letu je bil tudi prvič hospitaliziran zaradi akutnega gastroenteritisa. Težave s prehodnimi bolečinami v kolkih so se stopnjevale zadnje dve leti in so običajno prešle po protivnetni terapiji z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) in počitku. Deček je bil obravnavan pri ortopedih in infektologih, kjer so izključili infektivne vzroke in ob UZ ugotovljenem izlivu v kolku ocenili, da so težave povezane s prehodnim sinovitisom kolka. Ob vztrajanju težav je imel deček opravljenih več različnih slikovnih preiskav kolka, kjer so bile izključene novotvorbe, prisoten pa je bil manjši izliv z edemom

kostnine. Zadnjih devet mesecev pred pregledom so bile bolečine v levem kolku izrazitejše, občasne bolečine je občutil tudi v obeh gležnjih in desni rami. Deček je v tem obdobju odvajal blato dva do trikrat dnevno, blato je bilo slabše formirano, včasih tekoče, brez primesi sluzi ali krvi. Bolečin v trebuhu ni imel, bil pa je bolj utrujen. Ob pregledu je deček šepal, rotacija v levem kolčnem sklepu je bila boleča, klinično je bil zadebeljen desni gleženj. Opravljene preiskave so pokazale povišane vnetne parametre, anemijo, odsotnost protiteles proti znotrajceličnim antigenom (negativen HEp-2 test), negativne vrednosti revmatoidnega faktorja in pozitiven status HLA-B27. Na sliki 1. so predstavljeni pomembni laboratorijski parametri bolnika med potekom zdravljenja.

Ponovljene slikovne preiskave razen sinovitisa levega kolka niso pokazale očitnega vnetja v ostalih sklepih. Pri dečku je bila postavljena delovna diagnoza juvenilnega idiopatskega artritisa – podskupina artritisa z entezitisom, ki je tudi najbolj povezana z nosilstvom HLA-B27 antigena. Ob zdravljenju s protivnetnimi odmerki NSAR je prišlo le do delnega kliničnega izboljšanja, vnetni parametri so ostali povišani. Ob vztrajanju visokih vnetnih parametrov in ob anamnezi odvajanja mehkejšega blata smo preverili vsebnost kalprotektina v blatu, ki je bil povišan (377,4 mg/kg). Z endoskopskimi preiskavami prebavil je bila makroskopsko in histološko potrjena Crohnova bolezen širokega črevesja.

	ibuprofen		sulfasalazin		adalimumab	
	2015	2016	2017	2018	2019	
<b>CRP</b>	58	13	14	11	18	<8
<b>SR</b>	47	54	27		27	2
<b>KP</b>	277	200	>500	61	33	
<b>Hb</b>	109	121	113			

Slika 1. Časovni pregled rezultatov ključnih laboratorijskih preiskav in zdravljenja. CRP – C reaktivni protein (nmol/l), SR – hitrost sedimentacije eritrocitov (mm/h), KP – vsebnost kalprotektina v blatu (mg/kg), Hb – koncentracija hemoglobina (g/l)

Dodatno je bila uvedena terapija s sulfasalazinom. Po dokončni postavitvi diagnoze Crohnove bolezni z zunaj črevesnimi manifestacijami je bilo svetovano intenzivnejše zdravljenje z metilprednizolonom in azatioprinom. Zdravljenje je bilo zaradi dodatnega prebole-

vanja okužbe črevesa s *Campylobacter jejuni* odloženo. Po končani antibiotični terapiji pa so bili starši zaradi izboljšanja težav s strani sklepov in prebavit ter delnega upada vnetnih parametrov do intenzivnejšega zdravljenja zadržani.

Na MR enterografiji opravljeni dva meseca po začetku zdravljenja ni bilo prisotnih znakov prizadetosti ozkega črevesja, opisali pa so znake sakroileitisa. Ob terapiji s sulfasalazinom in NSAR so pri dečku težave z odvajanjem občasno tekočega blata izzvenele. Prišlo je do delnega izboljšanja bolečin v sklepih in upada vnetnih parametrov, anemija je izzvenela.

Vnetni parametri se v naslednjih dveh letih niso povsem normalizirali, vendar jasne lokalizacije mesta vnetja ne pediatrični revmatolog ne gastroenterolog nista uspela opredeliti. Klinično je vztrajala omejena gibljivost v kolkah in spodnjem delu hrbtenice, vendar vnetja v sklepih s kontrolnimi slikovnimi preiskavami nismo uspeli potrditi. V preiskavah blata je vrednost kalprotektina nekoliko upadla, vendar je v prvih dveh letih zdravljenja ostala povišana. Ob kontrolni endoskopski preiskavi leto dni po pričetku zdravljenja je bil makroskopski izgled sluznice normalen, histološko pa je vnetni infiltrat vztrajal.

Dve leti in pol po pričetku zdravljenja je prišlo do jasnega kliničnega zagona vnetja v več sklepih potrjenega tudi s slikovnimi preiskavami. Uvedeno je bilo zdravljenje z biološkim zdravilom adalimumabom. Po dveh odmerkih se je gibljivost v sklepih močno izboljšala, ob kontrolnem pregledu tri mesece po uvedbi zdravljenja je bil deček brez bolečin in odlično fizično zmogljiv.

## DISKUSIJA

Predstavljen potek diagnostike in zdravljenja dvanajstletnega dečka prikazuje zanimivo prekrivanje klinične slike in mehanizmov vnetja pri dveh kroničnih vnetnih boleznih - JIA in Crohnovi bolezni.

Pri dečku je bila, glede na obremenitev, ki jo je zanj predstavljala, sklepna simptomatika nedvomno vodil-

nega pomena. Ta povsem jasno izpolnjuje diagnostične kriterije za z entezitisom povezan artritis, podskupino JIA (6). Za to obliko JIA je značilno, da se pogosteje pojavlja pri dečkih, starejših od šestih let in se pogosto v začetku bolezni kaže z artritisom kolčnih sklepov. Bolniki so pogosto HLA-B27 pozitivni in pri nekaterih bolnikih lahko bolezen zajame tudi sakroilikalni sklep (5).

Pri našem bolniku črevesne težave niso bile v ospredju. Šele ob poglobljeni obravnavi smo ugotavljali subtilne klinične znake. Pri odločitvi za endoskopske preiskave črevesja nam je dodatno pomagala povišana vrednost kalprotektina v blatu.

Povišane vrednosti kalprotektina so sicer lahko zgolj posledica prizadetosti črevesa zaradi zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kar so ugotavljali v raziskavi finskih otrok z JIA (7). Vendar so v isti raziskavi povišane vrednosti kalprotektina v blatu ugotovili tudi neodvisno od zdravljenja pri otrocih, ki so sodili v podskupino z entezitisom povezanega artritisa. Ti otroci so imeli tudi višje vrednosti sedimentacije eritrocitov in so bili nosilci HLA-B27 antigena. Nadalje je prospektivna raziskava v katero so vključili 113 otrok z JIA brez jasnih kliničnih znakov prizadetosti črevesja potrdila diagnostično vrednost presejanja bolnikov s težavami s sklepi za KVČB. Pri vseh sedmih bolnikih z dvema pozitivnima vzorcema so endoskopsko potrdili KVČB (pri vseh sedmih Crohnovo bolezen) (8).

Po histološki potrditvi Crohnove bolezni smo sklepno simptomatiko pri našem bolniku pripisali zunaj črevesnim manifestacijam KVČB (3). V pediatrični populaciji bolnikov s KVČB so zunaj črevesne manifestacije bolezni pogosteje kot pri odraslih bolnikih. V kohortni raziskavi, kjer je bilo vključenih več kot 1000 bolnikov s KVČB mlajših od 16 let (9), jih je imelo več kot 28 % v prvem letu bolezni vsaj eno zunaj črevesno manifestacijo, med katerimi so bile najpogostejše težave s strani sklepov: artralgijske v 16,5 %, artritis v 3,7 % in ankilozantni spondilitis v 0,4 %. Pri drugi kohortni raziskavi na isti skupini ameriških otrok s KVČB so bile v 6 % zunaj črevesne manifestacije bolezni, med

njimi najpogosteje sklepne težave, prisotne že pred postavitvijo diagnoze (10).

Prepoznavna sočasna KVČB pri bolnikih z JIA pomembno vpliva na izbiro zdravljenja. Nesteroidna protivnetna zdravila, ki so pogosta prva izbira, lahko poslabšajo klinično sliko KVČB (11). Nekatere oblike sklepne prizadetosti so odvisne od aktivnosti KVČB in jih je lahko umirimo šele z ustreznim zdravljenjem vnetja črevesne sluznice (12). Pri izbiri tarčnega zdravljenja je pomembno izbrati zdravilo, ki učinkuje tako na sluznico prebavil, kot tudi na sklepno simptomatiko. Etanercept je učinkovit pri zdravljenju JIA (13), še posebej je učinkovit pri bolnikih, ki sodijo v podskupino z entezitisom povezanega artritisa. Pri zdravljenju Crohnove bolezni pa učinkovitosti ni izkazal (14), še več, tudi pri otrocih poročajo o višji pojavnosti Crohnove bolezni, ki zaradi JIA prejemajo etanercept (15). Infliksimab in adalimumab učinkovito zdravita tako JIA (16, 17), zunajčrevesne manifestacije KVČB, kot tudi KVČB samo (18).

Pri našem bolniku so se subtilne klinične težave Crohnove bolezni, kot tudi makroskopski izgled črevesne sluznice, izboljšale že po zdravljenju s sulfasalazinom. Vztrajale pa so povišane vrednosti kalprotektina v blatu in vnetna infiltracija črevesne sluznice vidna na histoloških preparatih.

Težave s sklepno simptomatiko so se umirile šele po uvedbi ustrezne biološke terapije, normalizirali so se tudi parametri vnetja in kalprotektin v blatu v skladu z globoko remisijo, ki je cilj zdravljenja KVČB pri otrocih.

## Literatura

- Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:200–6.
- Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:63–8.
- Cardile S, Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol.* 2014;20:45–52.
- Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2003;88:995–1000.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet.* 2007;369:767–78.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390–2.
- Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol M, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut.* 1999;45:362–6.
- Ferrara G, Pastore S, Sancin L, Torelli L, Radillo O, Bramuzzo M, et al. Fecal Calprotectin to Detect Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45:1418–21.
- Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:140–5.
- Heyman MB. Development of Extraintestinal Manifestations in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases.* 2009;15:63.
- Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:196–202.
- Lindsley CB, Schaller JG. Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr.* 1974;84:16–20.
- Otten MH, Prince FHM, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EPAH, Twilt M, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA.* 2011;306:2340–7.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121:1088–94.
- Dalocchio A, Canioni D, Ruemmele F, Duquesne A, Scoazec JY, Bouvier R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: a French retrospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1694–8.
- Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:17.
- Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Pardalos G, Kozeis N, Badouraki M, Kanakoudi-Tsakalidou F. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:101–7.
- Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2017;23:5469–85.