

Novosti u juvenilnom idiopatskom artritisu – što pedijatar treba znati

Marijan Frković^{1,2}, Marija Jelušić^{1,2}

Cilj: Rad donosi pregled novih spoznaja o etiopatogenezi, klasifikaciji i liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA).

Metode: Sistematičan pregled recentne literature.

Rezultati: JIA je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u djece. Nove spoznaje o etiologiji i patogenezi bolesti dovele su do razvoja i primjene novih lijekova – bioloških lijekova i inhibitora Janus kinaza (JAK), koji su iznimno poboljšali očekivane ishode liječenja u velikog broja, ali ne i svih bolesnika. Kako do sada važeća klasifikacija bolesti, koja JIA dijeli na 7 tipova prema inicijalnim kliničkim obilježjima bolesti, više ne prati suvremene znanstvene spoznaje i ograničava registraciju novih lijekova, u izradi je nova klasifikacija bolesti, prema kojoj tipovi bolesti primarno uvažavaju genetske i imunološke osobitosti bolesnika. Ista bi trebala dovesti do brže implementacije terapijskih opcija sljedeće generacije.

Zaključak: Nove spoznaje o etiopatogenezi JIA dovele su do razvoja novih lijekova i poboljšale ishode liječenja. Uz to potakle su razvoj nove klasifikacije bolesti čiji primarni cilj je olakšavanje razvoja i registracije lijekova sljedeće generacije, koji pak predstavljaju korak prema konačnom cilju, trajnoj stabilnoj remisiji u svih bolesnika s JIA.

Ključne riječi: ARTRITIS, JUVENILNI; KLASIFIKACIJA; TERAPIJA

UVOD

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) obuhvaća heterogenu skupinu kroničnih artritisa, još uvijek nepotpuno razjašnjene etiologije. Simptomi bolesti započinju prije navršene 16. godine života i traju najmanje 6 tjedana (1, 2). Upalni proces osim zglobova može zahvatiti oči, kožu i druge organe te dovesti do invaliditeta, a u iznimnim slučajevima i do smrtnog ishoda (2, 3). S obzirom na razlike u kliničkoj prezentaciji JIA se dijeli u različite tipove (4, 5).

Nove spoznaje o etiopatogenezi bolesti pomogle su u razjašnjavanju različite inicijalne simptomatologije i kliničkog tijeka bolesti te dovele do zna-

čajnog napretka u razvoju novih terapijskih opcija: bioloških lijekova i JAK inhibitora (1, 6, 7). Uz to potaknule su izradu i validiranje nove klasifikacije bolesti u kojoj će kategorije JIA biti redefinirane, a s ciljem daljnjeg ubrzavanja razvoja i registracije lijekova sljedeće generacije. Time se težište skrbi nastavlja pomicati prema ranom, specifičnom i individualiziranom liječenju koje će omogućiti postizanje stabilne, dugotrajne remisije u svih bolesnika s JIA (1, 8, 9).

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb

² Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Tablica 1. Usporedba ILAR i PRINTO klasifikacije JIA

Klasifikacija	ILAR	PRINTO
Dob početka bolesti	< 16 godina	< 18 godina
Kategorija	- sJIA - ERA - pJIA RF+ - pJIA RF- - oJIA - jPsA - nediferencirani artritis	- sJIA - pJIA RF+ - entezitis/spondilitis - ANA+ JIA s ranim početkom - ostali JIA
Kategorija temeljena na	Kliničke manifestacije u prvih 6 mjeseci bolesti	Kliničke manifestacije i rutinski laboratorijski nalazi
sJIA	Artritis barem 1 zgloba	Artritis nije obvezni kriterij
Broj zahvaćenih zglobova	Oligoartritis (1-4 zgloba); Poliartritis (5 i više zglobova)	Više nije klasifikacijski kriterij
Nediferencirani JIA/ostali artritis	Neklasificirani ili preklapanje kriterija između 2 ili više kategorija	Bez preklapanja kriterija
Specifičnost za dječju dob		ANA+ JIA s ranim početkom

ILAR - Međunarodna liga reumatoloških udruženja (ILAR, engl. *International League of Association For Rheumatology*); PRINTO - Međunarodna organizacija za istraživanja u pedijatrijskoj reumatologiji (PRINTO, engl. *Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation*); JIA - juvenilni idiopatski artritis; sJIA - sistemski JIA; ERA - entezitis pridružen artritisu; pJIA - poliartritis; oJIA - oligoartritis; jPsA - juvenilni psorijatični artritis; ANA - antinuklearna protutijela; RF - reuma faktor; ANA - antinuklearna protutijela; jPsA - juvenilni psorijatični artritis

KLASIFIKACIJE JIA

Međunarodna liga reumatoloških udruženja (ILAR, engl. *International League of Association For Rheumatology*) 1997. godine preporučila je klasifikaciju JIA koja se koristi još i danas. Klasifikacijom, koja je razvijena kao pomoć u osmišljavanju kliničkih ispitivanja, su definirani tipovi JIA grupiranjem elemenata prezentacije bolesti, kliničkog tijeka i prognoze, pri čemu kriteriji za dijagnozu pojedinog tipa uključuju kliničke i laboratorijske nalaze koji pomažu u odabiru primjerene terapije. Prema obilježjima koja su prisutna tijekom prvih šest mjeseci bolesti definirano je sedam tipova JIA: sistemski (sJIA), oligoartritis (oJIA), poliartritis s pozitivnim nalazom reuma faktora (pJIA RF+), poliartritis s negativnim nalazom RF (pJIA RF-), psorijatični (jPsA), entezitis pridružen artritisu (ERA, engl. *enthesitis-related arthritis*) te skupina nediferenciranih artritisa (3, 5).

Rezultati istraživanja etiopatogeneze JIA zadnjih nekoliko godina ukazuju na nužnost izrade nove klasifikacije, koja stratificira bolesnike na drugačijim temeljima (1,10,11). Od 2011. godine predlaže se formiranje posebne kategorije bolesnika s pozitivnim nalazom antinuklearnih protutijela (ANA, engl. *antinuclear antibodies*), koja uključuje bolesnike s ranim početkom bolesti uz dominaciju ženskog spola, razvoj asimetričnog artritisa i povećan rizik razvoja kroničnog uveitisa. Trenutačno su navedeni bolesnici podijeljeni između oJIA,

pJIA RF- i jPsA tipa bolesti (12). Uz navedeni novi tip, prema prijedlogu Međunarodne organizacije za istraživanja u pedijatrijskoj reumatologiji (PRINTO, engl. *Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation*), prema novoj klasifikaciji JIA se dijeli još na sJIA, pJIA RF+, entezitis/JIA povezan sa spondilitisom te nediferencirane artritise (Tablica 1). Nova klasifikacija, prije početka upotrebe u svakodnevnoj praksi, zahtjeva konačno usuglašavanje ekspertnih mišljenja te validaciju na velikom broju bolesnika (13).

EPIDEMIOLOGIJA

JIA je najčešća je reumatska bolest te ujedno i jedna od najčešćih kroničnih bolesti dječje dobi. Dva puta se češća javlja u djece i mladih osoba ženskog spola. Incidencija i prevalencija variraju između tipova bolesti i među istraživanim populacijama, generalno vrh incidencije je između prve i treće godine života, a prevalencija iznosi oko 1 na 1000 (14). U Europi stope incidencije iznose od 1,6 do 23, a prevalencija od 3,8 do 400/100 000. U SAD-u incidencija iznosi više od 14, a prevalencija oko 96/100 000 (15).

ETIOLOGIJA

Heterogenost tipova JIA otežava istraživanje etiologije i patogeneze bolesti.

Genetska predispozicija za razvoj većine tipova JIA (uz iznimku sJIA) vezana je uz HLA lokuse klase II

(A2, DRB1, DPB1), što ukazuje na vodeću ulogu mehanizama stečene imunosti u patogenezi bolesti (16,17). oJIA povezan je s lokusima A2, DRB1*11, DRB1*08, DPB1*02, DRB1*13, DRB1*15*01 i DRB1*01, pJIA RF- s DPB1:03 i DRB1:08, a pJIA RF+ s DRB1*04 i DRB1*01 [23]. HLA-B27 lokus povezan je s rizikom razvoja kasnog podtipa jPsA te ERA. Vjerojatnost razvoja ERA dodatno povećavaju lokusi DRB1*01, DQA1*01 i DQB1*05 (18). Izvan HLA sustava vjerojatnost razvoja JIA povezana je s pojedinim varijantama gena (posebno u međugenskoj regiji kromosoma 1) koji kodiraju različite proupalne i protuupalne te druge signalne molekule (17, 19). Na specifičnu, drugačiju patogenezu sJIA ukazuje više od 20 genskih lokusa čije varijante se ne povezuju s razvojem ostalih tipova JIA (20).

Kao mogući okolišni čimbenici/okidači patogenetskog zbivanja u JIA do sada su proučavane infekcije različitim virusima i bakterijama, gubitak raznolikosti crijevnog mikrobioma uslijed infekcija i ekspozicije antibioticima (posebno u ERA), nedostatak vitamina D, primjena cjepiva te intrauterina ekspozicija sastojcima duhanskog dima (21, 22).

PATOGENEZA

Podtipovi JIA imaju multifaktorijalnu i različitu patogenezu. Još uvijek nije u potpunosti razjašnjen način kojim kombinacija faktora okoliša i genetske predispozicije dovodi do poremećaja ravnoteže između regulatornih i efektorskih imunskih stanica, promjena u lučenju pro- i protu-upalnih citokina te sintezi autoprotutijela u patogenezi JIA.

Pokretanje patofiziološke kaskade JIA uključuje poremećaj aktivacije T-stanica, B-stanica, stanica prirodnih ubojica (NK), dendritičkih stanica (DC), makrofaga i neutrofila te proizvodnju proupalnih medijatora koji dovode do oštećenja zglobova uz sistemске komplikacije. Oligoartikularni i pJIA karakterizirani su autoreaktivnim antigen-specifičnim T-stanicama i stvaranjem autoprotutijela. Upala nastaje kao posljedica poremećene ravnoteže između proupalnih Th1/Th17 i protuupalnih regulatornih T-stanica (Treg). Th17 stanice proizvode proupalni citokin IL17, koji inducira proizvodnju signalnih molekula u sinoviocitima, koje privlače neutrofile uz upalnu destrukcijom zglobova (19, 23).

Patogenezu ERA pokreće HLA-B27 posredovana prezentacija artritogenog peptida koju slijedi aktivacija T-stanica i lučenje IL23 i IL17. Entezitis je potaknut opetovanim biomehaničkim stresom uz posljedično otpuštanje različitih molekularnih komponenti iz oštećenog vezivnog tkiva koje aktiviraju sinovijalne makrofage i stromalne stanice, koje pak putem IL23 uspostavljaju pozitivnu povratnu spregu. Patogeneza psorijatičnog JIA s kasnim početkom nalikuje ERA s entezitisom, dok u psorijatičnom JIA s ranim početkom dominiraju mehanizmi prirodne imunosti uz razvoj daktilitisa kao dominantne kliničke manifestacije (24). sJIA se smatra dominantno autoinflamatornom bolešću (19). Nekomolirana aktivacija prirodnih mehanizama imunosti rezultira aktivacijom monocita/makrofaga, neutrofila i mijelomonocitnih prekursora, te povećanom produkcijom proupalnih citokina (19, 25). Sindrom aktivacije makrofaga (MAS, engl. *macrophage activation syndrome*) kao komplikacija sJIA, uzrokovan je nekontroliranim umnožavanjem citotoksičnih CD8+ T-stanica koje putem proupalnih citokina dovode do aktivacije hemofagocita - makrofaga koji infiltriraju koštano srž i ostale organe, posebice jetru i slezenu (26).

U plazmi i sinovijalnoj tekućini bolesnika s JIA detektiran je porast koncentracija proupalnih citokina. Najnovija istraživanja sugeriraju da bi obrasci lučenja pojedinih citokina mogli biti parametar korišten za točnu klasifikaciju pojedinih tipova JIA u ranim fazama razvoja bolesti uz posljedični raniji početak specifičnog liječenja te u konačnici i povoljnije ishode (27).

Među serološkim biomarkerima/autoprotutijelima u bolesnika s JIA izdvajaju se ANA, RF i anti-ciklički citrulinirani peptid (anti-CCP). Pozitivan nalaz ANA (u niskom titru) vezan je uz dio bolesnika s oJIA, pJIA, RF- i jPsA te ukazuje na povećani rizik razvoja kroničnog uveitisa. RF je protutijelo usmjereno na Fc fragment IgG. Detektira se u maloj podskupini bolesnika s pJIA (5 % bolesnika s JIA), a pozitivan nalaz povezan je s lošijom prognozom. Anti-CCP aktivira sustav komplemента i makrofage uz induciranje proizvodnje TNF α . Bolesnici s dvostruko pozitivnim nalazom - anti-CCP i RF imaju više razine proupalnih citokina i izraženije upalne promjene (28, 29).

TIPOVI JIA

Među svim simptomima upale jednog ili više zglobova u sklopu JIA posebno se ističe jutarnja ukočenosti i njezino trajanje (> 15 minuta). Osjećaj ukočenosti javlja se i nakon svakog dužeg mirovanja, ali je tada slabije izražen. Drugi simptom po učestalosti je oteklina upalom zahvaćenog perifernog zgloba, dok ostali simptomi mogu, ali i ne moraju biti prisutni.

Dominantno na temelju broja i obrascu zahvaćenosti zglobova, pacijenti su klasificiraju u jednu od 7 ILAR kategorija (5).

oJIA

Prema definiciji ovaj tip bolesti manifestira se znakovima upale jednog do četiri zgloba tijekom prvih 6 mjeseci od početka bolesti, a nakon navedenog perioda se dijeli u dva podtipa: perzistentni, kod kojeg bolest i dalje ostaje ograničena na 1-4 zgloba (većina bolesnika) te prošireni tip, u kojeg se nakon inicijalnih 6 mjeseci bolest širi na 5 ili više zglobova. Prošireni oJIA ima lošiju prognozu, sličan je poliartikularnom tipu bolesti, ali uz asimetrično zahvaćanje zglobova. oJIA se javlja u do 50 % svih oboljelih, s vrhom incidencije između prve i treće godine života, do 3-5 puta češće u djevojčica, a 30 do 60 % djece ima pozitivan nalaz ANA u niskom titru. Upalom su u pravilu zahvaćeni veliki zglobovi u asimetričnom rasporedu, češće donjih ekstremiteta. Rijetko su zahvaćeni kukovi i ramena, obično nema zahvaćenosti vratne i drugih segmenata kralježnice. Kronični uveitis razvija 20-30 % bolesnika, među njima u najvećem riziku su djevojčice s pozitivnim nalazim ANA. Dijagnoza uveitisa, koji je inicijalno u pravilu asimptomatski, postavlja se najčešće istovremeno s postavljanjem dijagnoze artritisa, iako može prethoditi zglobnim manifestacijama bolesti ili se razviti mjesecima i godinama nakon postavljanja dijagnoze JIA (14, 30).

pJIA, RF-

Ovaj tip bolesti tijekom prvih 6 mjeseci od početka razvoja simptoma zahvaća 5 ili više zglobova, uz negativan nalaz RF. Javlja se u 20 % bolesnika s JIA, do 3 puta češće u djevojčica, dominantno u starije predškolske i mlađe školske dobi. Klinički

artritis je simetričan, u početku zahvaća velike zglobove (najčešće koljena, gležnjeve, ručne zglobove i/ili laktove), a u daljnjem tijeku se širi i na male zglobove šaka i stopala te moguće i temporomandibularne (TM) zglobove. ANA su pozitivna u do 40 % djece s navedenim tipom bolesti, uz posljedično veći rizik razvoja kroničnog uveitisa (14, 31).

pJIA RF+

Isto kao i prethodni tip bolesti, tijekom prvih 6 mjeseci od početka razvoja simptoma zahvaća 5 ili više zglobova, ali uz pozitivan nalaz RF. Među oboljelima (5 % svih oboljelih) dominiraju djevojčice starije školske ili adolescentske dobi (Ž:M = 10:1). Više od 50 % oboljelih u nalazu HLA tipizacije ima pozitivan nalaz DR4, koji dodatno pogoršava prognozu u smislu kroniciteta bolesti s trajanjem i u odrasloj dobi. U ovom tipu dio bolesnika ima i pozitivan nalaz anti CCP, uobičajena u bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA). Klinički se bolest manifestira razvojem simetričnog artritisa koji zahvaća male zglobove šaka i stopala uz moguće paralelno ili naknadno zahvaćanje i velikih zglobova, dominantno donjih ekstremiteta, posebno kuka (do 50 % oboljelih). Na samom početku bolesti ili tijekom egzacerbacija moguć je razvoj i sistemskih simptoma: febriliteta, hepatosplenomegalije i limfadenopatije dok su perikarditis, pleuritis i kronični uveitis rijetki (14, 31).

ENTEZITIS POVEZAN S ARTRITISOM (ERA/jSpA)

Tip JIA poznat i kao juvenilni spondiloartritis, javlja se u 5-10 % oboljelih među kojima dominiraju dječaci (M:Ž = 1,4-7:1), stariji od 6 godina. Obuhvaća dva podtipa: nediferencirani spondiloartritis i juvenilni ankilozantni spondilitis. Prema ILAR-ovim kriterijima ERA podrazumijeva istodobne simptome artritisa i entezitisa. U slučaju samo jedne ili druge komponente bolesti, za potvrdu dijagnoze nužan je barem još jedan od sljedećih kriterija: bol u lumbosakralnoj regiji i/ili sakroilijakalnim zglobovima, nalaz HLA-B27, HLA B27 vezane bolesti (artritis, uveitis (akutni), upalna bolest crijeva) u srodnika prvog ili drugog stupnja, akutni prednji uveitis (3-7 % bolesnika) ili početak artritisa u dječaka prije navršene 8. godine života. Klinički bolest se najčešće inicijalno prezentira povremenim

bolovima u donjem dijelu leđa i/ili jutarnjom ukočenošću koja regredira razgibavanjem/aktivnošću ili asimetričnim artritisom velikih zglobova donjih ekstremiteta uz entezitis, najčešće u području hvatišta tetiva na stopalu. Rjeđe artritis zahvaća zglobove gornjih ekstremiteta, najčešće ramena (14, 32).

jPsA

U djece se jPsA javlja znatno rjeđe nego psorijatični artritis u odraslih, približno 5 - 10 % bolesnika s JIA boluje od ovog tipa bolesti. Na njega uz artritis ukazuje i istovremena psorijaza, a u slučaju izostanka tipičnih kožnih promjena nužna je prisutnost barem dvaju od sljedećih znakova: daktilitis, psorijatične promjene na noktima (hiperkeratoza, točkaste erozije i/ili uzdužne brazde, gubitak boje distalnog dijela noktiju) ili pozitivna anamneza u smislu psorijaze u srodnika prvog stupnja.

Psorijatični tip JIA se dijeli u dva podtipa: rano nastali oligoartritis s pozitivnim nalazom ANA (početak u predškolskoj dobi, dominantno u djevojčica, najčešće se inicijalno prezentira kombinacijom daktilitisa i asimetričnog artritisa malih zglobova zahvaćenih prstiju, brzo širenje bolesti, kronični uveitis u do 15 % slučajeva) te kasno nastali podtip koji klinički odgovara ERA-i (kasnije djetinjstvo, podjednaka učestalost u djevojčica i dječaka, entezitis sa zahvaćanjem zglobova kralježnice, po kliničkoj slici nalikuje psorijatičnom artritisu odrasle dobi) (14, 33).

sJIA

Javlja se u 5 - 15 % bolesnika, s podjednakom učestalošću u dječaka i djevojčica i s vrhom incidencije u drugoj polovici druge godine života. Karakteriziraju ga sistemski simptomi - obvezno prisutni intermitentni, pseudoseptički febrilitet u minimalnom trajanju od 2 tjedna uz barem još jedan od ostalih simptoma: osip, serozitis, hepatosplenomegalija i limfadenopatija. Za definitivno postavljanje dijagnoze bolesnik mora razviti i artritis. Bolest se dijeli na dva podtipa: jedan koji zadovoljava ILAR kriterije (sistemski simptomi + artritis) te drugi, u kojem se uz sistemske simptome ne razvija artritis. Otprilike polovica bolesnika ima monoklički tijek te se uz adekvatno liječenje očekuje postizanje trajne remisije bez terapije ili policiklički tijek s ponavljanjem sistemskih simptoma uz

blagi artritis, a druga polovica bolesnika, obično nakon smirivanja sistemskih simptoma razvija progresivni artritis. U do 8 % djece razvije se MAS kod kojeg usprkos ranom prepoznavanju i agresivnoj terapiji smrtnost iznosi oko 8 % (14, 34, 35).

NEDIFERENCIRANI ARTRITISI

U ovoj skupini dominira artritis povezan s upalnom bolesti crijeva (IBD). Razvija se u 7 do 21 % bolesnika s IBD-om, najčešće zahvaća 5 ili više zglobova uz često zahvaćanje SI zglobova i aksijalnog skeleta. Tipično, simptomi artritisa se poboljšavaju dobrom kontrolom IBD-a, dok je u manjeg broja bolesnika, zbog dominacije artikularnih simptoma, nužna agresivnija terapija prema principima liječenja ostalih tipova JIA. (14, 36).

KOMPLIKACIJE JIA

Kronični, nekontrolirani artritis dovodi do promjena u zahvaćenom zglobu: fleksijskih kontraktura, subluksacije i nestabilnosti zgloba. Rezultat kod perifernih zglobova može biti neusklađenost duljine ekstremiteta: inicijalno zahvaćeni ekstremitet raste brže zbog povećanog dotoka krvi u upalom zahvaćene zglobove, a u konačnici zglob srasta, što rezultira skraćenim ekstremitetom. Artritis TM zgloba se može razviti u svim tipovima JIA, ali može biti i jedina manifestacija bolesti. S obzirom na to da je kondil odvojen od zglobnog prostora samo tankim slojem vlaknaste hrskavice zglob je izrazito osjetljiv na upalne procese. Iako dio djece inicijalno ne mora imati simptome afekcije TM zgloba, uobičajeni klinički simptomi uključuju bol u čeljusti, ukočenost, škljocanje zglobova i poteškoće sa žvakanjem. Ako se ne liječi, artritis može rezultirati asimetrijom lica i retrognatijom (4, 37). Artritis atlantoaksijalnih zglobova može rezultirati gubitkom njihovog integriteta i subluksacijom, posebno u bolesnika s pJIA i sJIA. Navedeno, osim kronične boli i ograničenja pokreta, može pri izraženijem zabacivanju glave (npr. intubacija) dovesti do kompresije i oštećenja kralježnične moždine (4).

Kronični uveitis (upala srednje očne ovojnice) razvija se u do 50 % djece s JIA, najčešće oligoartikularnom tipu bolesti, rjeđe u pJIA i jSpA. Rizik njegovog razvoja iznimno povećava pozitivan nalaz ANA. Iako se može razviti i u formi panuveitisa, najčešće je prednji (ili iridociklitis) i inicijalno pot-

puno asimptomatski. Kronični uveitis detektira se oftalmološkim pregledom, najčešće u sklopu inicijalne obrade JIA. Rijetko može prethoditi osnovnoj bolesti ali i javiti se mjesecima ili godinama nakon postavljanja dijagnoze JIA. Ukoliko se ne prepozna i ne liječi u ranoj fazi, može dovesti do glaukoma, katarakte i sljepoće (38). Akutni uveitis se također može javiti u JIA, manifestira se naglim razvojem crvenila, bolnosti i suženja oka uz fotofobiju i primarno je vezan je uz ERA.

Reumatoidni čvorići javljaju se najčešće kod pJIA RF+ tipa bolesti. Obično ukazuju na teži, nekontrolirani tijek bolesti (4).

Moguća komplikacija sJIA je MAS. MAS se može razviti i tijekom infekcija, zloćudnih bolesti te sistemskog eritemskog lupusa (SLE) i drugih autoimunih bolesti. Početak MAS-a je obično iznenađan i dramatičan, a može se javiti u ranoj fazi bolesti ili pri relapsu. Intermitentni, pseudoseptički febrilitet mijenja obrazac i postaje kontinuiran uz pogoršanje općeg stanja bolesnika, pogoršanje stanja svijesti, razvoj hemoragijske dijateze i progresiju limfadenopatije i hepatosplenomegalije. Rano prepoznavanje na temelju razvoja kliničke slike i postojećih laboratorijskih kriterija te agresivno liječenje u specijaliziranom centru nužno je s ciljem izbjegavanja komplikacija i mogućeg smrtnog ishoda (34, 35).

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE JIA

Podaci koji već u anamnezi sugeriraju mogućnost razvoja JIA su perzistirajuća/progresivna otekлина te ukočenost zahvaćenih zglobova, posebno naglašena ujutro nakon buđenja (blaže i nakon svakog dužeg mirovanja) pri čemu ostali simptomi upale mogu, ali ne moraju biti prisutni. Često, ali ne nužno, kao okidač navedenih simptoma roditelji navode prethodnu traumu ili akutnu infekciju (respiratornog ili gastrointestinalnog sustava). U kliničkom statusu evidentna je otekлина jednog ili više zglobova, a ukoliko bolest iole duže traje razvija se i ograničenje pokreta te hipotrofija okolne muskulature. Kod ERA-e među simptomima dominiraju bolovi te jutarnja ukočenost, a u slučajevima sJIA intermitentni, pseudoseptički febrilitet koji uz porast upalnih parametara, leukocitozu s pojavom nezrelih oblika neutrofila i negativne nalaze mikrobiološke obrade, ne regredira na primjenu antibiotika. Navedeni podaci iz anamneze,

statusa te inicijalnog kliničkog tijeka bolesti ukazuju na razvoj JIA te predstavljaju indikaciju za upućivanje na pregled dječjem reumatologu i daljnju obradu (2, 14).

Svi učinjeni laboratorijski nalazi (sedimentacija eritrocita, C reaktivni protein, kompletna krvna slika, GUK, urea, kreatinin, hepatogram, CK, LDH, Fe, UIBC, TIBC, feritin, koagulogram, elektroforeza proteina, imuno elektroforeza) mogu biti uredni (posebno u oJIA) i nisu ključni, ali pomažu pri postavljanju dijagnoze bolesti. Porast vrijednosti upalnih parametara uz leukocitozu detektira se u pJIA te sJIA, u kojeg se nalaze i posebno visoke vrijednosti feritina i fibrinogena (3, 4). Pri razvoju MAS-a, uz povišene koncentracije feritina (>684 ng/mL) moraju biti zadovoljena još barem 2 laboratorijska kriterija: broj trombocita $\leq 181,000/\mu\text{L}$, aspartat aminotransferaza (AST) $> 48 \text{ U/L}$, trigliceridi $> 156 \text{ mg/dL}$ i fibrinogen $\leq 360 \text{ mg/dL}$ (39). Definitivnu potvrdu razvoja komplikacije osigurava nalaz hemofagocita u punktu koštane srži ili jetre.

Među imunološkim nalazima nužno je u djece sa sumnjom na razvoj JIA odrediti ANA, čiji pozitivan nalaz primarno ukazuje na rizik razvoja kroničnog uveitisa te RF, a kod jasne sumnje na pJIA RF + i anti-CCP.

Dijagnostičko-terapijska punkcija zahvaćenog zgloba/zglobova obično se izvodi kod opsežnog izljeva u većim zglobovima. Tipičan nalaz u evakuiranoj sinovijalnoj tekućini je: citološki - raspadnuti neutrofil, imunološki - pozitivan ili negativan RF te mikrobiološki - sterilan nalaz (3).

Među slikovnim metodama najvažnija je UZV osteomuskularnog sustava kojim se kao jasan znak upale prikazuje hipertrofija i pojačana prokrvljenost sinovije uz izljev u zahvaćenim zglobovima (40). Rtg snimanjem zahvaćenih zglobova prikazuju se znakovi kronične upale na uzgobljenim dijelovima kosti (paraartikularna osteopenija i ubrzana maturacija jezgara okoštavanja u blizini upalom zahvaćenog zgloba). Magnetna rezonanca (MR) u pravilu je rezervirana za slučajeve ERA sa zahvaćanjem sakroilijakalnih zglobova i zglobova kralježnice te kod sumnje na artritis TM zglobova (41), a iznimno se koristi i za snimanja perifernih zglobova, posebno u slučajevima nejasne etiologije i komplikacija.

Zbog djelovanja proupalnih citokina na ravnotežu aktivnosti osteoklasta i osteoblasta u čitavom skeletu, u djece s JIA u pravilu se izvodi i denzitometrija skeleta, uz napomenu da referentne Z vrijednosti, koje se očitavaju u djece samo za L1-L4 segment kralježnice, postoje samo u određenim centrima. Stupanj inicijalnog sniženja Z vrijednosti ukazuje na aktivnost i trajanje bolesti, a tijekom kasnijeg praćenja služi za kontrolu uspjeha liječenja.

Obvezni, iznimno važan element inicijalnog dijagnostičkog algoritma predstavlja oftalmološki pregled, na koji se zbog mogućnosti razvoja uveitisa (posebno u slučaju pozitivnog nalaza ANA) obvezno upućuju sva djeca sa sumnjom na JIA. Pregled uključuje evaluaciju prednjeg (biomikroskopski pregled) i stražnjeg oćnog segmenta (pregled fundusa). U slučaju definitivnog postavljanja dijagnoze JIA nužni su daljnji redoviti oftalmološki pregledi (inicijalno svaka 2 mjeseca, nakon pola godine od postavljanja dijagnoze JIA svaka 3-4 mjeseca/6-7 godina, a potom (obićno iza 12. godine života) 1 x godišnje). U slučaju detekcije uveitisa, topićku terapiju i dinamiku oftalmoloških kontrola određuje oftalmolog s iskustvom u lijećenju autoimunih uveitisa, dok sistemska terapija zahtijeva blisku suradnju dječjeg reumatologa i oftalmologa (38).

Posebni dijagnostićki algoritam rezerviran je za bolesnike sa sumnjom na razvoj sJIA. S obzirom na to da ne postoji niti jedan specifićan nalaz koji bi ukazivao na razvoj ovog tipa bolesti, odnosno dijagnoza se postavlja iskljućivanjem drugih patoloških stanja sa slićnom prezentacijom, u djece je nužno brzo učiniti opsežnu mikrobiološku obradu i iskljućiti maligna oboljenja (leukemije/limfomi), a tek potom razmišljati o postavljanju dijagnoze sJIA uz otvorenu mogućnost i razvoja drugih, posebno sistemskih autoimunskih ili autoinflatornih bolesti (14, 34, 35).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA JIA

Diferencijalno dijagnostićki u obzir dolaze infekcije, hematološke i maligne bolesti, metabolićke bolesti te druge upalne reumatske bolesti (npr. SLE) (4).

LIJEĆENJE JIA

Suvremeni terapijski algoritmi JIA najvećim dijelom temelje se na tzv. „treat to target“ (T2T) pristupu: inicijalna terapija se u slučaju izostanka učinka zamjenjuje sljedećim stupnjem sve dok se ne postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti, u idealnim uvjetima stabilna klinićka i laboratorijska remisija pod terapijom (42). Prvu terapijsku liniju predstavljaju lijekovi iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID, engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), dominantno ibuprofen (indometacin kod lijećenja ERA). Prva linija terapije se prema procjeni mođe kombinirati s punkcijom upalom zahvaćenih zglobova uz intraartikularnu aplikaciju depo preparata glukokortikoida (minimalni razmak 3 mjeseca, ne češće od 2 puta godišnje). Sistemska primjena glukokortikoida rezervirana je prema važećim smjernicama samo za inicijalno lijećenje sJIA. Sljedeće terapijske linije podrazumijevaju primjenu lijekova koji modificiraju tijek reumatske bolesti (DMARDs, engl. *disease modifying antirheumatic drugs*): konvencionalni (csDMARDs, najčešće metotreksat (leflunomid u slučaju nepodnošenja metotreksata); sulfasalazin u lijećenju ERA), biološki (bDMARDs: TNF inhibitori, blokatori IL-6, blokatori IL-1, itd.) te ciljani (tDMARDs: inhibitori Janus kinase (JAK inhibitori)). Terapijske sheme i trajanje terapije su različiti, ovisе o trajanju simptoma, tipu bolesti, intenzitetu te razvoju komplikacija. Na primjer: oJIA s inicijalnim zahvaćanjem koljena lijeći se kombinacijom sistemske primjene NSAID i intra-artikularnom aplikacijom depo pripravka glukokortikoida (triamcinolon hexacetonid). Isti tip bolesti, ali uz rano zahvaćanje gležnja ili kuka se odmah lijeći primjenom cDMARD (metotreksat) (43).

U slučaju razvoja uveitisa u sklopu JIA za kontrolu bolesti koriste se topićki pripravci glukokortikoida u kombinaciji s midrijatikom. Sistemska terapija ista je kao i za osnovnu bolest, s time da se stupanj terapije korigira prema aktivnijoj komponenti bolesti (38).

Lijećenje JIA i komplikacija definitivno pripada domeni subspecijalistićkih procjena i preporuka (43).

NOVE TERAPIJSKE OPCIJE U LIJEČENJU JIA I KOMPLIKACIJA

bDMARD

Sve veće razumijevanje uloge i djelovanja citokina u JIA dovelo je do razvoja bDMARD. Oni djeluju kao imunomodulatori, smanjuju upalu i sprječavaju kliničke manifestacije autoimunosne ili autoinflamatorne bolesti. Primjenjuju se subkutano ili intravenski.

TNF inhibitori

Faktor tumorske nekroze (TNF) proizvode uglavnom makrofagi, ali i druge stanice imunološkog sustava. Stimulira lučenje IL-1, potiče proliferaciju i diferencijaciju proupalnih stanica te djeluje kao glavni citokin u razvoju artritisa i vaskulitisa. Skupini lijekova koja blokira njegovo djelovanje pripadaju: adalimumab (obično prva linija liječenja u slučaju artritisa i/ili uveitisa), etanercept (prva linija u liječenju artritisa bez uveitisa), infliksimab (druga linija u liječenju artritisa, posebno učinkovit u liječenju uveitisa) te golimumab.

Anti-interleukin-1

IL-1 je skupina citokina koja aktivira prijenos signala, a njihova inhibicija dovodi do smanjene produkcije proupalnih faktora transkripcije. U navedenoj skupini lijekova nalaze se anakinra, rilonacept i canakinumab. Inhibitori IL-1 primjenjuju se primarno u liječenju sJIA i MAS-a.

Anti-interleukin-6

IL-6 je proupalni citokin koji potiče produkciju TNF i IL-1, u kombinaciji s njima inducira diferencijaciju Th17 stanica koje proizvode IL17. IL-17 i TNF potiču proizvodnju metaloproteinaza u hondrocitima i fibroblastima putem kojih dolazi od upalnog oštećenja struktura zgloba. Inhibitor IL-6 je tocilizumab i obično se koristi kao druga bDMARD linija kod pJIA i sJIA koji ne reagiraju na početno liječenje.

Anti-interleukin-23 i anti-interleukin-17

IL-23 stimulira IL-17 te u kombinaciji s njim inducira aktivaciju pomoćnih T-stanica i djeluje proupal-

no. Anti-IL-17, secukinumab koristi se za liječenje jPsA, a anti-IL-23, ustekinumab za liječenje artritisa s IBD-om i jPsA.

Stanični imunomodulatori

Da bi se T stanica aktivirala, antigen prezentirajuća stanica mora poslati dva signala, MHC u kombinaciji s antigenom i CD80 ili CD86. Abatacept se veže na molekule CD80 i CD86 i sprječava drugi signal aktivacije T-stanica. Koristi se za liječenje JIA u slučajevima neuspjeha prethodnih bDMARD.

Anti-CD20

Rituksimab je usmjeren na CD20, molekulu koja se nalazi na površini zrelih limfocita B i pri vezanju na CD20 uzrokuje njihovu apoptozu. Osim u liječenju ne-Hodgkinovog limfoma, SLE, JDM i vaskulitisa, koristi se u pojedinim, težim oblicima JIA u slučaju neuspjeha ostalih terapijskih opcija.

tDMARD Inhibitori Janus kinaze

Citokini se vežu na svoje površinske stanične receptore koji su u citoplazmi vezani za molekule iz obitelji Janus kinaza (JAK): Tyk2, Jak1, Jak2 i Jak3. Blokadom JAK signalnog puta smanjuje se učinak proupalnih citokina, a navedene spoznaje omogućile su stvaranje najnovije terapijske linije u liječenju JIA i drugih bolesti – JAK inhibitora. U navedenoj skupini nalaze se tofacitinib, baracitinib i ruxsolutinib. Primjenjuju se peroralno i koriste za liječenje pojedinih tipova JIA u kojih prethodne linije terapije nisu imale uspjeha (4, 44, 45).

OSTALE PREPORUKE U LIJEČENJU JIA

U redovitom praćenju djece s JIA nužno je voditi brigu o redovitom uzimanju propisane terapije, odlasku na redovite kontrole pedijatrijskog reumatologa i oftalmologa te simptomima infekcija.

Prehrana i dodaci prehrani

Iako postoje jasni znakovi povezanosti poremećaja funkcije gastrointestinalnog sustava (GI) i artritisa povezanog s IBD-om, nema jasne povezanosti s drugim podtipovima JIA. I dalje se istražuje uloga prehrane, posebno mliječnih proizvoda i glutena na mikrobiom GI sustava (46). Iako dio

roditelja, koja samoinicijativno u svoje djece s JIA provodi ograničenje unosa glutena i/ili laktoze navodi smanjenje boli i/ili oticanja zglobova, smatra se da je uloga prehrane u JIA još uvijek nerazjašnjena. Eliminacijske dijetete nisu dokazano učinkovite i mogu biti štetne za djetetov razvoj (47). Prehrana treba biti raznolika, a posebnu pažnju nužno je posvetiti održavanju primjerene tjelesne mase.

Prema dijelu studija dodatak probiotika u prehrani (posebno nakon terapije antibioticima) smanjuje aktivnost upale i poboljšava klinički status u bolesnika s JIA i RA (48). Ipak, njihova uloga u terapiji autoimunskih bolesti, posebno u djece, još uvijek nije jasna i ne preporučuje se njihova rutinska primjena u bolesnika s JIA.

Zdravlje kostiju u djece s JIA ugroženo je kroničnom upalom, ograničenom fizičkom aktivnošću te lijekovima koji se koriste za kontrolu bolesti (posebno GK). Proupalni citokini, koji iz bolešću zahvaćenih zglobova ulaze u sistemsku cirkulaciju, remete pregradnju kosti i dovode do osteopenije/osteoporoze. Nedostatak vitamina D rezultira padom koncentracije ioniziranog kalcija u serumu, povećanim lučenjem paratiroidnog hormona i povećanom aktivnošću osteoklasta. Više studija sugerira ulogu manjka vitamina D u patogenezi SLE i artritisa zbog naglašene aktivacije imunološkog sustava (49). Osim adekvatne kontrole bolesti, u djece s JIA je zbog svega navedenog u pravilu nužna nadoknada vitamina D. Preporučuje se održavanje razine 25-hidroksi D3 u krvi iznad 30 ng/mL, a to se u pravilu postiže dnevnim unosom od 1000 IU u djece do 2000 IU u adolescenata i mladih odraslih osoba. U djece s JIA i težom osteopenijom/osteoporozom dodatno može biti potrebna i terapija bisfosfonatima (50).

Fizička aktivnost

Umjerena fizička aktivnost u djece s JIA (osim u početnoj i/ili aktivnoj fazi bolesti) je poželjna i preporučuje se. Pri sportskoj aktivnosti treba izbjegavati sva veća opterećenja zglobova (skokovi i doskoci - nogomet, košarka, odbojka, rukomet, tenis, gimnastika...). Idealan sport za djecu s JIA je plivanje (rekreativno).

Osim medikamentoznog liječenja, u bolesnika će često biti potrebna i fizikalna terapija, u nekim slučajevima i u stacionarnim ustanovama (uz preporuku dječjeg reumatologa).

Cijepljenje

Prilikom planiranja obveznog i dodatnog cijepljenja djece s JIA, koje se generalno preporučuje, vrijede osnovne preporuke:

- primjena neživih cjepiva nije ograničena primjenom standardnih doza NSAID, GK ili DMARD. Cijepljenje se privremeno odgađa u slučajevima težeg, nekontroliranog JIA do uspostave kontrole bolesti;
- tijekom liječenja visokim dozama GK (pulsne doze) ili bDMARD ne provodi se cijepljenje cjepivima koja sadržavaju žive uzročnike.

Prije početka liječenja (posebno TNF inhibitorima) obavezno je isključiti latentnu tuberkulozu (Quantiferon gold test) te odrediti titar protutijela na HBV i HCV. U bolesnika s JIA sva cijepljenja bi trebala biti ažurirana uz protektivni titar protutijela (4, 14).

PROGNOZA JIA

Do sada nisu identificirani biomarkeri ili drugi pretkazatelji individualne prognoze JIA. Na temelju dugotrajnog praćenja velikog broja ranije oboljele djece, moguće je u korelaciji s tipom bolesti iskazati samo okvirnu vjerojatnost povoljnog ishoda. Najpovoljnija prognoza očekuje se u djece s oJIA. Smatra se da će u do 2/3 navedenih bolesnika biti u konačnici postignuta trajna, stabilna remisija bez terapije. Pri tome izrazito ograničavajući faktor povoljnog ishoda predstavlja eventualno pridruženi uveitis, koji je za razliku od artritisa, izrazito sklon relapsu. Najlošiju prognozu ima pJIA RF+ tip bolesti, većina navedenih bolesnika u tranziciju prema internističkoj skrbi ulazi na terapiji bDMARD ili tDMARD te zahtjeva doživotno liječenje. U otprilike 50 % slučajeva sJIA očekuje se povoljan ishod (posebno u onih s inicijalno izraženim općim simptomima), dok se u druge polovice očekuje kronični tijek s relapsima bolesti, slično kao i u pJIA RF-, jPsA i ERA (3, 4).

ZAKLJUČAK

JIA je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u djece. Suvremene spoznaje o etiopatogenezi dovele su razvoja novih terapijskih opcija ali i evolucije nove klasifikacije. Ona će ubrzati razvoj i registraciju lijekova sljedeće generacije čiji cilj je uspostava traj-

ne i stabilne remisije te predstavljaju sljedeći korak prema konačnom cilju – trajnoj remisiji bez terapije svih bolesnika s JIA.

LITERATURA

- Chen K, Zeng H, Togizbayev G, Martini A, Zeng H. New classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26:1889-92.
- Martini A, Lovell DJ, Albani S, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):5.
- Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):135.
- McCurdy D, Parsa MF. Updates in juvenile idiopathic arthritis. *Adv Pediatr*. 2021;68:143-70.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.
- Eng SW, Duong TT, Rosenberg AM, et al. The biologic basis of clinical heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:34-63.
- Chhabra A, Robinson C, Houghton K, et al. Long-term outcomes and disease course of children with juvenile idiopathic arthritis in the ReACCh-out cohort: a two-centre experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3727-30.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190-7.
- Martini A. Are there new targets for juvenile idiopathic arthritis? *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3S):S11-S13.
- Nigrovic PA, Colbert RA, Holers VM, et al. Biological classification of childhood arthritis: roadmap to a molecular nomenclature. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(5):257-69.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1437-9.
- Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:267-75.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019;46:190-7.
- Jelušić M. Juvenilni idiopatski artritis. In: Jelušić M, Malčić I, editors. *Pedijatrijska reumatologija*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 160-81.
- Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81:112-7.
- De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1230-6.
- Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, et al. HLA-DRB11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:15970-5.
- Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2019;11:19-31.
- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416-26.
- Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:906-13.
- Rigante D, Bosco A, Esposito S. The etiology of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):253-61.
- Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:253-67.
- Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):875-87.
- Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):437-43.
- Correll CK, Binstadt BA. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res*. 2014;75(1-2):176-83.
- Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3160-9.
- de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):589-98.
- Berntson L, Nordal E, Fasth A, et al. Anti-type II collagen antibodies, anti-CCP, IgA RF and IgM RF are associated with joint damage, assessed eight years after onset of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12(1):22.

29. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol*. 2019;9:3168.
30. Petty RE, Lindsley CB. Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al., editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
31. Rosenberg AM, Kiem GO. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al., editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
32. Tse SML, Petty RE. Enthesitis-related arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al., editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
33. Nigrovic PA, Sundel RP. Psoriatic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al., editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
34. DeBenedetti F, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
35. Davies R, Southwood T, Kearsley-Fleet L, et al. Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2017;102:206-7.
36. Lindsley CB, Laxer RM. Arthropathies of inflammatory bowel disease. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al., editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
37. Stoll ML, Kau CH, Waite PD, et al. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis, now what? *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16:32.
38. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:703-16.
39. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:481-9.
40. Janow GL, Panghaal V, Trinh A, et al. Detection of active disease in juvenile idiopathic arthritis: sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. *J Rheumatol*. 2011;38:2671-4.
41. Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1189-96.
42. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819-28.
43. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-34.
44. Gillard L, Pouchot J, Cohen-Aubart F, et al. JAK inhibitors in difficult-to-treat adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(4):1594-604.
45. Rahman MM, Laila K, Rahman SA. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of refractory cases of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: a study from Bangladesh. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(6):678-84.
46. Arvonen M, Vänni P, Sarangi AN, et al. Microbial orchestra in juvenile idiopathic arthritis: Sounds of disarray? *Immunol Rev*. 2020;294(1):9-26.
47. Little EM, Grevich S, Huber JL, et al. Parental perception of dietary intervention in juvenile idiopathic arthritis. *J Altern Complement Med*. 2019;25(6):643-7.
48. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430-5.
49. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):34.
50. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466-79.

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. **Marijan Frković**, spec. pedijatar
 subspecijalist pedijatrijske reumatologije
 Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
 e-mail: mfrkovic1@gmail.com

S U M M A R Y

Novelties in juvenile idiopathic arthritis - what pediatricians need to know

Marijan Frković, Marija Jelušić

Objective: The paper offers a comprehensive overview of recent advances in the understanding of the causes, classification, and treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methods: A systematic review of the most recent literature was conducted.

Results: Juvenile idiopathic arthritis is among the most prevalent chronic illnesses in children. Advances in the understanding of the disease's causes and progression triggered the creation and use of novel treatments - biologic medications and Janus kinase (JAK) inhibitors - leading to significantly enhanced treatment outcomes for a substantial but not the entire number of patients. The disease classification, which currently divides JIA into 7 types based on initial clinical characteristics, no longer aligns with contemporary scientific understanding and restricts the registration of new medications. A revised classification system is being developed, which will primarily consider the genetic and immunological features of the patient when categorizing the disease. This is expected to result in the quicker deployment of future therapeutic treatments.

Conclusion: Advances in understanding the causes and development of JIA have driven the creation of novel medications and enhanced treatment results. Furthermore, they promoted the creation of a novel disease classification system, whose main aim is to facilitate the production and approval of next-generation medications, which in turn is a step towards achieving the ultimate objective of permanent stable remission for all patients with JIA.

Key words: ARTHRITIS, JUVENILE; CLASSIFICATION; THERAPY