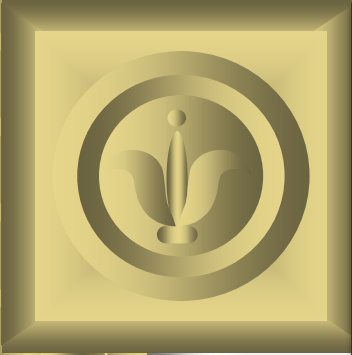




JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİT (JİA)

Prof. Dr. Aydın ECE
DÜTF Çocuk Romatolojisi BD

JIA

- Çocuklarda görülen en sık romatizmal hastalıklardan biri
- Kronik sakatlığın önemli bir nedeni
- Periferik eklemlerde idyopatik sinovit, yumuşak doku şişliği ve efüzyon
- Tek bir hastalık değil, bir hastalıklar grubu

JİA

- Jüvenil: 16 yaşımdan önce başlaması
- Patogenezi otoimmün ve genetik etkenleri içerir
- İmmün ve enflamatuvar sistem bozukluğu
- TH1 baskın, bozulmuş TH1-TH2 etkileşimi
- Hormonal, enfeksiyöz ve diğer çevresel etkenler

Juvenile Arthritis

by Judith Plummer



JIA

- Eklem dışı bazı belirtilerle birlikte olan kronik sinovit söz konusudur
- Erişkin RA aksine sadece %5-10'unda RF pozitifdir
- Etyolojisi bilinmeyen 6 haftadan uzun süren artritler
- Hastanın poliartiküler mi, oligoartiküler mi olacağı ilk 6 ayda belli olur



7.02.2020

Ece

JIA- Epidemiyoloji

- İnsidans:14/100.000
- Prevelans:114/100.000
- Değişik ırk ve etnik gruplarda altgrup sıklığı farklıdır
- Klinik gidiş değişkendir.
- Bazıları tam iyileşir, bazıları ömür boyu semptom gösterir ve sakat kalır

Etyoloji

- Bilinmeyen bir mikroorganizma veya bilinmeyen bir stimüle karşı hipersensitivite reaksiyonu ya da otoimmün bir cevap
- Rubella, Epstein-Barr virüs, parvovirüs B19 muhtemel eksternal başlatıcılar
- Tip II kollajene (self antijen) karşı aşırı duyarlılık

Etyoloji

- Multifaktöryel
- Enfeksiyon, otoimmünite, travma, stres, genetik yatkınlık
- Bilinmeyen antijen....Class 2 dendritik hücreler
→CD4 →IFN-&→IL-1 ve TNF-alfa salınımı
.....direk hasar ve CD4, B lenfositler ve PNL bölgeye gelir
- CD4 T hücreleri- Daha fazla CD4 hücresi, B lenfosit ve PNL ortama çeker









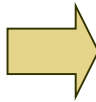
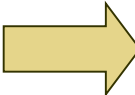
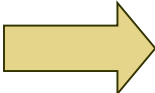
Jüvenil İdyopatik Artrit (JİA)

- Romatolojik hastaların çoğunda artrit vardır
- Eklem ve eklem dışı bulgularla tanı konur
- JİA etyolojisi bilinmeyen **6 haftadan** uzun süren artritler grubu demektir
- **Patogenezi:** Otoimmün ve genetik
- Sinoviyada artmış immün kompleksler
- Kompleman aktivasyonu
- **TH1** baskınlığı
- Hormonal, enfeksiyöz çevresel etkenler

JİA Sınıflaması

- **Oligoartiküler**
 - **Persistan – Sabit** : 1-4 eklemdede kalır
 - **Yaygın uzamış**: >6 ay 5 veya daha fazla eklemdede
- **Poliartiküler RF (-)**
- **Poliartiküler RF (+)**
- **Sistemik JİA**
- **Entezitle ilişkili artrit**
- **Psöriyatik artrit**
- **Sınıflandırılmamış artrit**

İnflamasyon

- Th1-Kronik inflamasyonu: IFN- γ , IL-1 ve TNF- α salınımında etkili.....Direkt hasar
- **CD4'ler B hücrelerini plazma hücrelerine çevirir**  **anormal Ig üretimi (RF)**  **immunkompleks oluşumu**  **PNL, makrofajlar**  **enzim ve SOR**  **hasar**

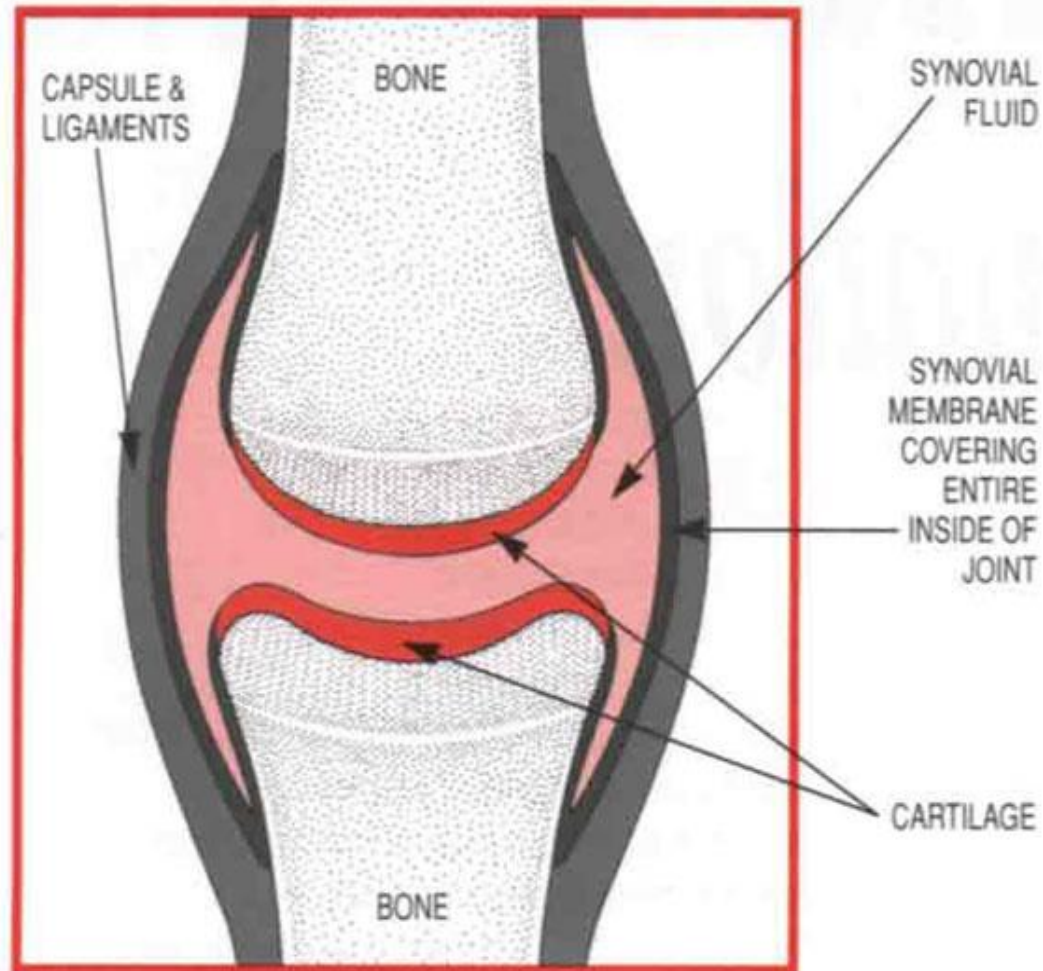
JIA

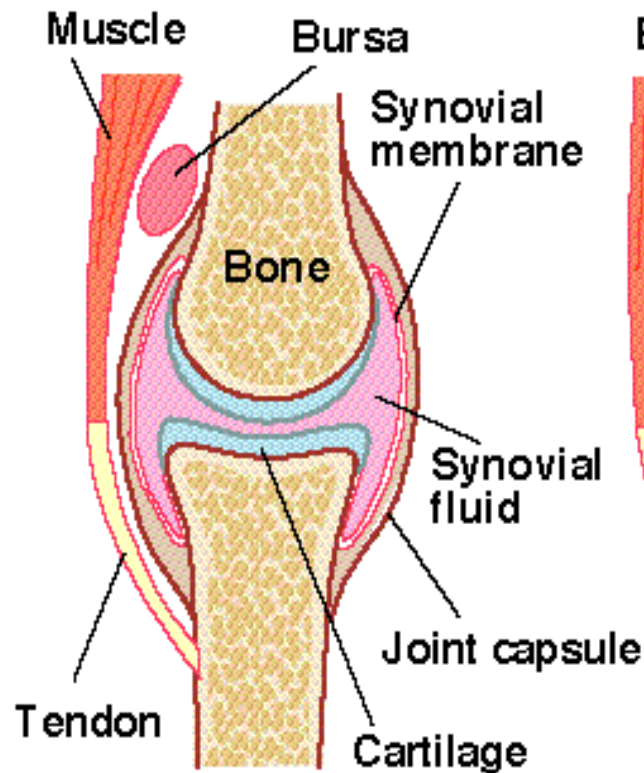
- JIA da apoptozisle ilgili genlerde bir defekt olabilir.
- HLA B27 Entezitle ilişkili artritte (+)
- HLA DR4 sistemik form ve poliartiküler tipte
- HLA DR8 oligoartiküler erken başlayan formda daha sık

Patogenez

- **Sinovit:** Villöz hipertrofi ve hiperplazi + Subsinovyal dokularda hiperemi ve ödem
- **Damar endoteli hiperplazisi**
(mononükleer ve plazma hücreleri infiltrasyonu)
- **İlerleyici hastalıkta pannus formasyonu** → eklem kıkırdığı ve altındaki kemikte erozyon

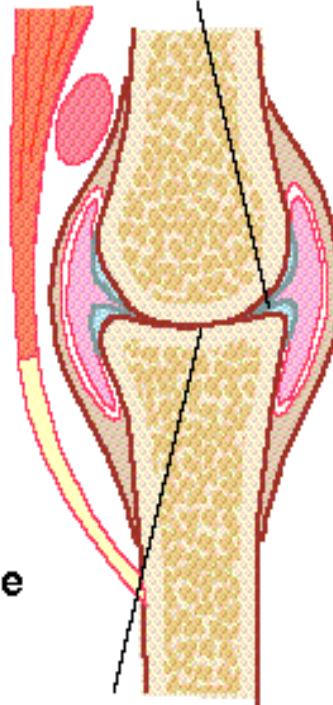
Anatomy of a Normal Joint



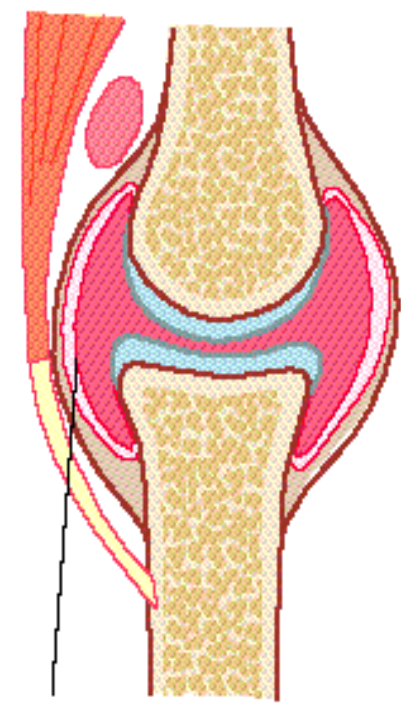


Normal joint

Eroded cartilage



Osteoarthritis



Rheumatoid arthritis

NORMAL and ARTHRITIC JOINTS *A Bonnell*

Patoloji

- Sinovyumun kronik non-süpüratif enflamasyonu
- Sinovyal doku ödemli, hiperemik, lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltredir.
- Fazla miktarda eklem sıvısı salgınır
- Villüsler ve pannus oluşumu
- Eklem kıkırdağı harabiyeti, subkondral kemik erozyonu, subluksasyon ve eklem ankilozu

- Tenosinovit ve miyozit
- Ekleme yakın kemiklerde osteoporoz, hızlanmış epifizyel büyüme, epifizlerin erken kapanması görülür
- Plevra, perikard ve peritonda nonspesifik fibrinöz serözit gelişebilir
- **Romatoid döküntü** hafif bir vaskülittir, küçük damarları kuşatan inflamatuvar hücreler bulunur

Tanı kriterleri

- **Başlangıç < 16 yaş**
- **Artrit (eklemde şişlik veya effüzyon, ısı artımı, hareketle ağrı/hassasiyet)**
- **Artritin 6 haftadan uzun sürmesi**
- **Poliartrit ≥ 5 eklem, Oligoartrit ≤ 4 eklem**
- **Artriti açıklayacak başka hastalıkların ekarte edilmesi**

Klinik bulgular konstitüsyonel bulgu ve semptomlar

- Halsizlik, uykuya meyil, irritabilite
- İştahsızlık, kilo kaybı
- Büyümede duraklama, seksüel olgunlaşmada gecikme

Klinik bulgular

- Sabah sertliği
- Erken yorulma, günün sonunda eklem ağrısı ve şişliği
- Eklem ılık, hareketi kısıtlı, hareketle ağrılı
- Eklemde kızarıklık yok

Oligoartiküler (4 veya daha az eklem)

- Diz (%50) ve ayak bileği gibi alt ekstremitelerde
- Üst ekstremitelerde tutulumu tipik değildir
- Kalça eklemi tutulumu başlangıçta yoktur
- Daha sonra poliartikülere dönüşümde kalça tutulumu
- Omuzlar tutulmaz

Oligoartrit- Alt tipler

- İlk 6 ayda 4 ya da daha az eklem tutulur
- 6 aydan sonra tutulan eklem sayısı artmazsa persistan (sürekli) oligoartrit denir
- 6 aydan sonra dörtten fazla eklem tutulursa uzamış yaygın oligoartrit
- JİA'nın en sık formu
- Kız / Erkek = 4 / 1

Oligoartiküler

- ANA yaklaşık %70'inde pozitif
- **Klinik:**
 - Yarısında esas olarak Diz- tek eklem tutulumu
 - İkinci en sık ayak bileği
 - Elin küçük eklemleri
 - İridosiklit sık (%20)
 - Sabah sertliği, jelleşme
 - %25'inde ağrı yok sadece ödem var



Oligoartiküler JIA- Ayırıcı tanı

- Septik artrit
- Reaktif artrit
- Pigmente villonodüler sinovit
- Hemofili
- Travma
- Lyme hastalığı
- Lösemi

Poliartiküler

- Hem büyük hem küçük eklemler tutulur
- 20-40 eklem tutulabilir, genellikle simetriktir
- Ağır formda romatoid nodüller bulunur
- Sıklıkla PIF eklemleri tutulur
- Mikrognati: Temporo-mandibüler eklem tutulumu
- Servikal eklem tutulumu (apofizyel eklemler): Atlanto-aksiyal subluksasyon

Poliartiküler RF (-)

- ANA %40 pozitif
- Kız / Erkek = 3 / 1
- Klinik – Simetrik tutulum (PIF)
- İridosiklit (üveit) %5
- Yükselmiş akut faz reaktanları
- Hafif anemi
- Remisyon %50

RF (+) Poliartiküler JIA

- Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklemi tutan artrit
- **RF:** En az 3 arayla yapılan 2 testte (+)
RF: IgM- anti IgG'dir
- HLA DR4 ile ilişkili
- Artrit sinsi ve simetriktir
- Genellikle PIF ve el bileği tutulur

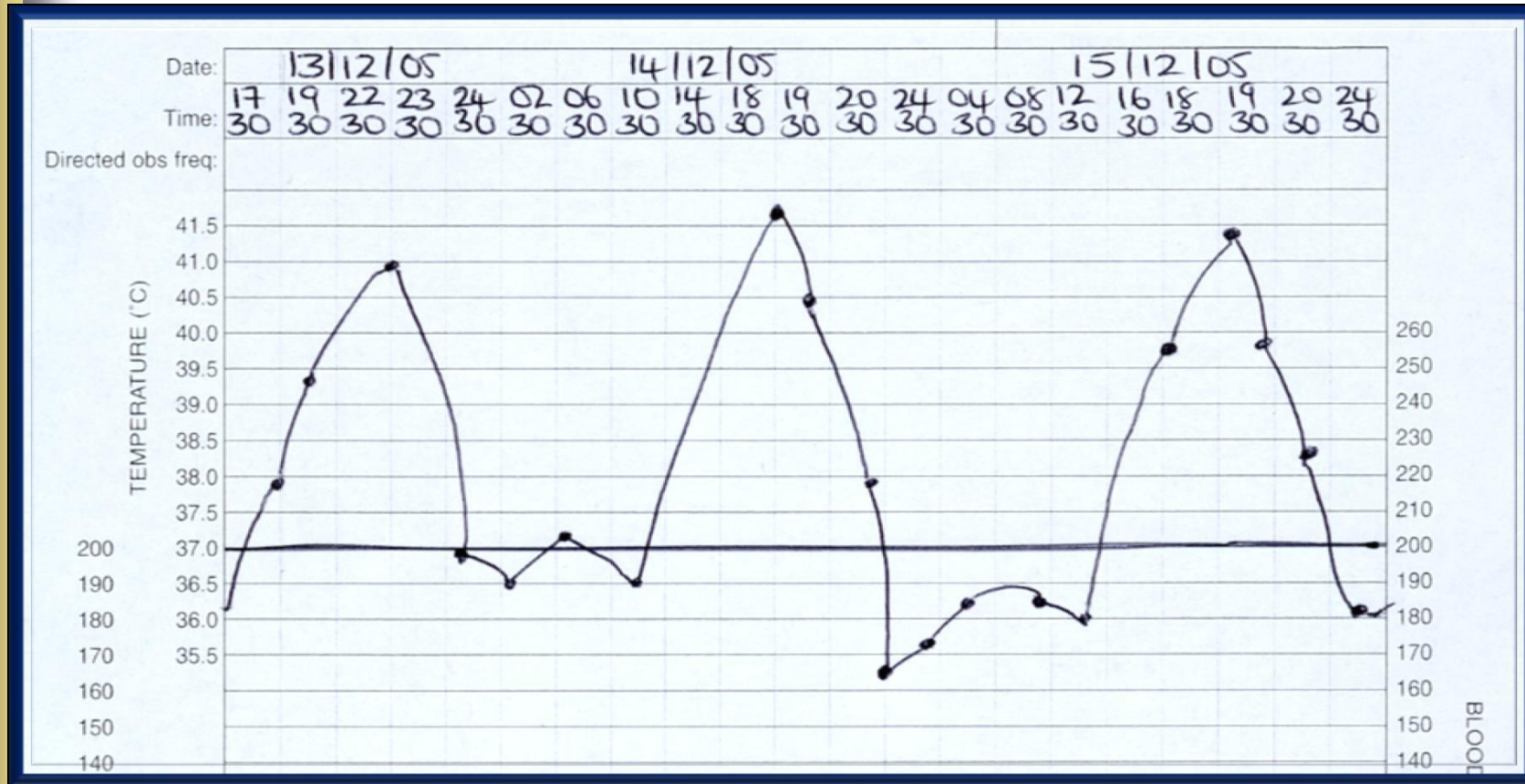


7.02.2020

Ece

Sistemik JIA

- **Artrit + İç organ tutulumu** (lenfadenopati, hepatosplenomegali, serozit)
- En az 2 hafta süren 39°C 'ı aşan ateşler
- Ateş sırasında ince makülopapüler döküntü (kaşıntısız)
- RF ve ANA negatiftir











sJIA

- Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF)
- İnterferon regülatör faktör .. ilişkili
- IL-6 geni duyarlılığı sağlar
- Enfeksiyon, nöroblastoma, lösemi ekarte edilmeli
- Laboratuvar:
 - Çok yüksek CRP, EÇH, Nötrofili, Trombositoz, anemi

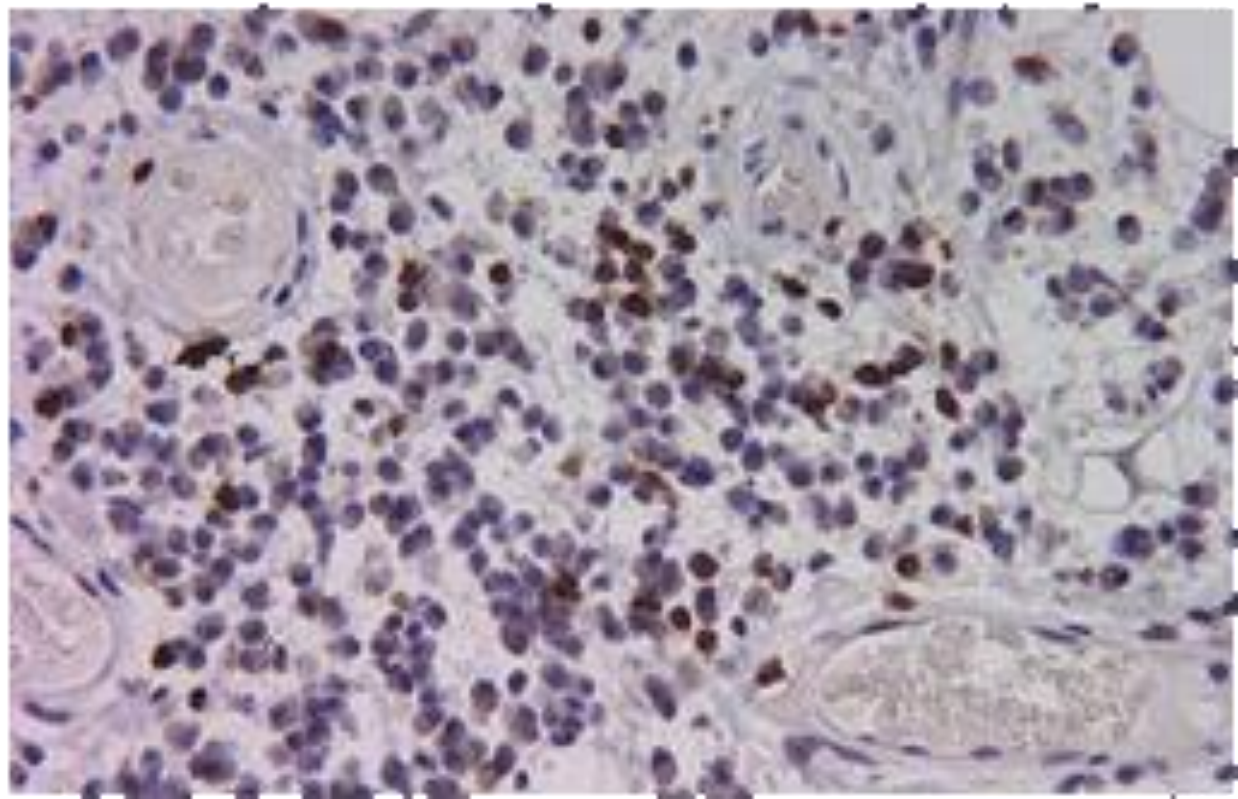
Sistemik JİA da belirtiler

<u>Belirtiler</u>	<u>Oran(%)</u>
Yüksek intermittan ateş	100
Romatoid döküntü	95
HSM ve LAP	85
Plörit ve perikardit	60
Belirgin lökositoz	85
Ağır anemi	40
Romatoid faktörler	0
Antinükler antikorlar	0
Ateşli dönemde artrit, artralji/miyalji	100
Persistan veya kronik artrit (6hafta)	25-30
İridosiklit	0



7.02.2020





7.02.2020

7.02.2020



©1995 Robert C. Mellors MD/PhD, CUMC

Entezitle ilişkili artrit (EIA)

● Artrit ve/ya Entezit +

- Sakroiliak eklem duyarlılığı veya enflamatuvar lumbosakral ağrı
- HLA – B27 pozitifliği
- Birinci derece akrabada HLA B27 + hastalığı olmak
- Anterior iridosiklit
- 6 yaş ya da daha büyük çocukta artrit başlaması

EİA - Klinik

- **Entezit:** Tendon ve bağların kemiğe tutundukları yerin (entez) inflamasyonu - ağrılı entezler
- **Sakroiliak eklem artrit:** Hareketle iyileşen sabah sertliği + Kalça ağrısı
- **Spinal ağrı:** Torako-lomber bölgede, hareketle iyileşir
- Ankilozan spondilitin öncüsü olabilir

Psöriyatik artrit

- Artrit + Psöriyazis
- veya Artritle birlikte:
 - 1. Daktilit
 - 2.Tırnak çukurlaşmaları veya onikoliz
 - Birinci derece akrabada psöriyazis
- Artrit asimetriktir, hem büyük hem de küçük eklemleri tutar
- İridosiklit %15, ANA %50 +

Tanı

- Patognomonik bir bulgusu yoktur
- İntermittant ateş + döküntü + artrit ➡ sJİA
- Öykü + Fizik muayene + Tanı kriterleri
- Laboratuvar (inflamasyon bulguları) destekleyicidir

JİA da Laboratuvar

- JİA klinik tanıdır
- Kesin test yoktur
- Testler inflamasyonu gösterir
- Tedavinin takibinde yararlıdır
- Rutin testler Tam kan sayımı, EÇH, CRP, Ig ler, RF, ANA
- İridosiklit için slit (yarık) lamba muayenesi yapılmalıdır

Laboratuvar

- Hematolojik bulgular sistemik ve artiküler inflamasyonu (lökositoz, trombositoz, artmış ESR, yüksek CRP, artmış Ig)
- ANA pozitifliği %40-85 (sistemik JIA'da negatif)
- Kemik yapımı azalmıştır (IL-6 artmış, osteokalsin ve kemik alkalen fosfatazi azalmış)

Radyoloji

- Erken dönem: Tutulan eklem çevresinde yumuşak doku şişliği, osteoporoz, periostit
- Yakındaki epifiz kapanması (kısa veya uzun kemik)
- Subkondral erozyon, kıkırdak aralığı daralmış
- Kemik destrüksiyonu ve füzyon
- MRI yumuşak doku ve eklemi değerlendirmede yararlı



Erozyon



USGde synovit bulgusu



Eklem aralığında daralma

MRI: Yüksek sinyal tutulumu,









7.02.2020

Ece





7.02.2020

Ece

Artrit ve artralji ayırıcı tanısı

- Septik artrit
- Osteomiyelit
- Tbc artrit
- Reaktif artrit
- Malignite (lösemi, nöroblastoma)
- JRA
- Hemofili
- Juvenil spondilartropati
- Lyme hastalığı

Ayırıcı tanı

- Psöriatik artrit (el ve bilek küçük eklemleri)
- Tek başına kalça ağrısı (süpüratif artrit, osteomyelit, Legg-Calve-Perthes, femur epifiz kayması)
- İnflamatuvar barsak hastalığı (alt ekstremitte, oligoartiküler)
- Hüморal immün yetmezlik (CVIDS, agamaglobulinemi)

Sistemik JİA da ayırıcı tanı

- Enfeksiyon
- İltihabi barsak hastalığı
- Malignensi
- Konnektif doku hastalığı
 - SLE
 - Jüvenil dermatomiyozitis
 - vaskülit
- Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)

Tedavinin amaçları

- **AKUT DÖNEMDE**
 - Hastayı rahatlatmak
 - Fonksiyonları korumak
 - Deformiteleri önlemek
 - İnflamasyonu kontrol etmek
- **KRONİK UZUN DÖNEMDE**
 - Hastalığın ve tedavinin yan etkilerini azaltmak
 - Normal büyüme ve gelişmenin sağlanması
 - Rehabilitasyon
 - Eğitim



Tedavi

- JİA tedavisi hastalığın alt grubuna, şiddetine, spesifik belirtilerine ve tedaviye cevabına göre düzenlenir
- Oligoartiküler..... NSAID
- Poliartiküler ve ağır monoartiküler
.....Kombinasyon tedavileri (en az toksik kombinasyonlardan başlayıp, deneysel ilaçlara)

Tedavi piramidi



Sistemik farmakolojik tedavi

- NSAİ ilaçlar (Naproksen, İbuprofen, İndometazin)
- Hastalık seyrini değiştiren ilaçlar
 - Metotreksat
 - Sulfasalazin
 - Etanercept
- Penisilamin, hidroksiklorokin, siklosporin=çok etkili değil
- **Yeni ilaçlar (Biyolojik ajanlar):**
 - Etanercept
 - Kanakinumab
 - Adalimumab
 - Abatacept
 - Leflunomide

- Etanercept sinovyal inflamasyona spesifik ve yan etkisi az
- Metotrexate en güvenli, en etkili ve en az toksisitesi olan “second-line” ilaç
- Rutin slit lamba muayenesi
- Diyet: Yeterli kalsiyum
- Fizik tedavi ve meşguliyet tedavisi

JRA-Tedavi

- **Birinci basamak ilaçlar(NSAI ilaçlar)**
 - Aspirin 75-90 mg/kg/gün (20-25 mg/dl serum düzeyi)
 - Naproksen (15-20 mg/kg/gün)
 - İbuprofen (35 mg/kg/gün)
 - İndometazin (1-2 mg/kg/gün, sistemik formda)
 - Piroksikam (0,3 mg/kg/gün tek dozda)

- **İkinci basamak ilaçlar:**

- Sulfasalazine 30-50 mg/kg/gün
- Methotraxate 10 mg/m²/hafta

- **Sitotoksik ilaçlar:**

- Azathiopurine
- Cyclosporine
- Cyclofosfamide
- Chloambucil

- **Glukokortikoidler**





Prognoz

- Tedaviye rağmen %45'i erişkin döneme aktif hastalık ve ağır hareket kısıtlılığı ile girer
- 6 yaş altı oligoartiküler kız çocuklarda kronik iridosiklit riski vardır. Posterior sineşi
→ Körlük
- Poliartiküler hastalıkta daha uzun seyir
- Sistemik başlangıç'ta artrit şiddeti ve eklem sayısı önemli

Komplikasyonlar

- **Anemi:** Demir tedavisine cevapsız
- **SLE gelişimi** (ANA +, poliartiküler'de)
- Ateller, fizik tedavi, yüksek ayakkabı
- Psikososyal adaptasyon, okul problemleri
- İş bulma zorlukları

JiA da kötü prognoz kriterleri

- Aktif sistemik hastalığın ≥ 6 ay sürmesi
- Poliartiküler başlangıç
- Kız cinsiyet
- Pozitif RF
- Devamlı sabah sertliği
- Tenosinovit
- Subkutan nodül varlığı
- ANA pozitifliği
- Küçük eklemlerin erken tutulması
- Erozyonların erken ortaya çıkması
- Ağır oligoartiküler tutulum

