



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/HR/intro>

## Blau sindrom

Verzija 2016

### 1. ŠTO JE BLAU-ova BOLEST/JUVENILNA SARKOIDOZA?

#### 1.1 Što je to?

Blau sindrom je genetska bolest. Bolesnici boluju od kombinacije osipa na koži, artritisa i uveitisa. Mogu biti zahvaćeni i drugi organi, a može biti prisutna i intermitentna temperatura. Blau sindrom je termin koji se koristi za obiteljska oblike bolesti, no mogu se javiti i sporadični slučajevi koji su poznati pod nazivom sarkoidoza s ranim početkom (EOS, engl. early onset sarcoidosis).

#### 1.2 Koliko je česta?

Učestalost je nepoznata. To je vrlo rijetka bolest koja se javlja u ranom djetinjstvu (uglavnom prije pete godine života) i pogoršava se u slučaju da se ne liječi. Od otkriće povezanih gena, češće se dijagnosticira, što će u budućnosti omogućiti bolju procjenu prevalencije i prirodnog tijeka.

#### 1.3 Koji su uzroci bolesti?

Blau sindrom je genetska bolest. Odgovorni gen naziva se NOD2 (sinonim je CARD15), a kodira protein koji ima ulogu u imunološko-upalnom odgovoru. Ako se na tom genu nalazi mutacija, kao kod Blau sindroma, protein ne funkcionira ispravno i bolesnici imaju kroničnu upalu sa stvaranjem granuloma u različitim tkivima i organima. Granulomi su karakteristične dugoživuće nakupine upalnih stanica, povezani su s upalom i mogu poremetiti normalnu strukturu i funkciju različitih tkiva i organa.

---

## **1.4 Je li nasljedna?**

Nasljeđuje se kao autosomna dominantna bolest (što znači da nije povezana s spolom i da najmanje jedan roditelj mora pokazivati simptome bolesti). Takav oblik nasljeđivanja znači da osoba treba samo jedan mutirani gen od oca ili od majke kako bi razvila bolest. U EOS-u, sporadičnom obliku bolesti, mutacija se pojavljuje kod samog bolesnika, a oba roditelja su zdrava. Ako bolesnik ima gen, oboljet će od bolesti. Ako jedan roditelj ima Blau sindrom, postoji vjerojatnost od 50% da će ga imati i njegovo dijete.

## **1.5 Zašto moje dijete ima bolest? Može li se bolest spriječiti?**

Dijete ima bolest jer ima gene koji uzrokuju Blau sindrom. Trenutno se bolest ne može spriječiti, no mogu se liječiti simptomi.

## **1.6 Je li zarazna?**

Ne, nije.

## **1.7 Koji su glavni simptomi?**

Glavni simptomi bolesti su klinička trijada artritisa, dermatitisa i uveitisa. Inicijalni simptomi sastoje se od tipičnih promjena na koži obilježenih sitnim okruglim lezijama čija boja može biti blijedo ružičasta do tamna ili izrazito crvena. Tijekom godina osip postaje poput voska, a zatim nestane. Artritis je najčešća manifestacija, počinje u prvom desetljeću života. Nalazi se otjecanje zglobova uz u početku održanu pokretljivost. Vremenom se može razviti ograničenje pokretljivosti, deformiteti i erozije. Uveitis (upala šarenice) najteža je komplikacija, budući da je često povezan s drugim komplikacijama (katarakta, povećani tlak u oku) i ako se ne liječi može dovesti do slabljenja vida. K tome, granulozna upala može zahvatiti i mnoge druge organe što uzrokuje i druge simptome poput smanjenje funkcije pluća ili bubrega, povećani krvni tlak ili ponavljajuće vrućice.

## **1.8 Da li je bolest ista u svakog djeteta?**

Bolest nije ista u svakog djeteta. Osim toga, vrsta i težina simptoma

---

može se mijenjati kako dijete raste. Bolest napreduje ako se ne liječi, a sukladno tome razvijaju se i simptomi.

## **2. DIJAGNOZA I LIJEČENJE**

### **2.1 Kako se dijagnosticira?**

Općenito se za dijagnosticiranje Blau sindroma koristi slijedeći pristup:

a) Klinička sumnja: Blau sindrom ima smisla razmotriti kada dijete ima kombinaciju simptoma (zglobovi, koža i oči) koji čine tipičnu trijadu.

Potrebno je detaljno ispitati obiteljsku anamnezu, budući da je ova bolest vrlo rijetka i nasljeđuje se po autosomno dominantnom obrascu.

b) Prikaz granuloma: kako bi se postavila dijagnoza Blau sindroma/EOS-a nužna je prisutnost tipičnih granuloma u zahvaćenom tkivu.

Granulomi se mogu vidjeti na biopsiji kožnih lezija ili upaljenih zglobova.

Temeljitim kliničkim pregledom i odgovarajućim krvnim, slikovnim i drugim pretragama, potrebno je isključiti druge uzroke granulomatozne upale (poput tuberkuloze, imunodeficijencija ili drugih upalnih bolesti kao što su neki vaskulitisi).

c) Genetske analize: proteklih nekoliko godina mogu se izvesti genetske analize bolesnika kako bi se provjerila prisutnost mutacija za koje se smatra da su odgovorne za razvoj Blau sindroma/EOS-a.

### **2.2 Kolika je važnost testova?**

a) Biopsija kože: biopsija kože uključuje odstranjivanje tankog komadića tkiva sa kože i vrlo se lako izvodi. Ako biopsija kože pokaže granulome, dijagnoza Blau sindroma postavlja se nakon isključivanja svih drugih bolesti koje se povezuju sa stvaranjem granuloma.

b) Krvne pretrage: krvne pretrage važne su kako bi se isključile druge bolesti koje mogu biti povezane s granulomatoznom upalom (kao što je imunodeficijencija ili Crohnova bolest). Važne su i kako bi se vidjela raširenost upale i procijenila zahvaćenost drugih organa (poput bubrega ili jetre).

c) Genetski testovi: jedini test koji nedvosmisleno potvrđuje dijagnozu Blau sindrome genetski je test kojim se potvrđuje prisutnost mutacije u NOD2 genu.

### **2.3 Može li se liječiti ili izliječiti?**

Bolest se ne može izliječiti, no može se liječiti lijekovima koji kontroliraju upalu u zglobovima, očima i svim uključenim organima. Cilj liječenja je kontrola simptoma i zaustavljanje progresije bolesti.

---

## **2.4 Koji se lijekovi koriste?**

Trenutno nema preporuka baziranih na dokazima o optimalnom obliku liječenja bolesnika s Blau sindromom/EOS-om. Problemi s zglobovima mogu se često liječiti protuupalnim nesteroidnim lijekovima i metotreksatom. Poznato je da metotreksat može kontrolirati artritis kod mnoge djece s juvenilnim idiopatskim artritismom; njegova učinkovitost u djece s Blau sindromom može biti manje izražena. Uveitis se vrlo teško kontrolira; lokalna terapija (kapi za oči s steroidima ili lokalne injekcije steroida) za mnoge bolesnike nije dovoljna. Učinkovitost metotreksata u kontroliranju uveitisa nije uvijek dostatna i bolesnici možda trebaju uzimati kortikosteroide peroralno kako bi se kontrolirala teška upala očiju.

U bolesnika s upalom očiju i/ili zglobova koja se teško kontrolira, te u bolesnika s zahvaćenošću unutarnjih organa, može biti učinkovito korištenje inhibitora citokina poput TNF- $\alpha$  inhibitora.

## **2.5 Koje su nuspojave lijekova?**

Najčešće nuspojave koje se opažaju pri upotrebi metotreksata su mučnina i bolovi u trbuhu na dan uzimanja. Krvne pretrage potrebne su kako bi se pratila funkcija jetre i broj bijelih krvnih stanica.

Kortikosteroidi su povezani s nuspojavama poput nakupljanja težine, otjecanja lica i promjenama raspoloženja. Ako se steroidi koriste duže vrijeme, mogu uzrokovati supresiju rasta, osteoporozu, visoki krvni tlak i dijabetes.

TNF- $\alpha$  inhibitori novi su lijekovi; mogu biti povezani s povećanim rizikom za infekcije, aktivacijom tuberkuloze i mogućim razvojem neuroloških ili drugih imunoloških bolesti. Raspravlja se i o mogućem riziku za razvoj malignoma; trenutno ne postaje statistički podaci koji ukazuju na povećan rizik za razvoj malignih bolesti pri korištenju ovih lijekova.

## **2.6 Koliko dugo bi liječenje trebalo trajati?**

Trenutno nema podataka koji bi govorili u prilog optimalnog trajanja liječenja. Važno je kontrolirati upalu kako bi se spriječio nastanak oštećenja zglobova, gubitak vida ili oštećenje drugih organa.

---

## **2.7 Što je s nekonvencionalnim ili dodatnim metodama liječenja?**

Nema dokaza u vezi takvog oblika liječenja bolesnika s Blau sindromom/EOS-om.

## **2.8 Kakvi su pregledi periodično potrebni?**

Djeca se trebaju redovito kontrolirati (najmanje 3 puta godišnje) kod odabranog dječjeg reumatologa kako bi se pratila kontrola bolesti i prilagodilo liječenje. Također je važno redovito posjećivati oftalmologa, učestalošću koja ovisi o težini i napredovanju upale oka. Liječena djeca trebala bi najmanje dva puta godišnje kontrolirati urin i krv.

## **2.9 Koliko dugo će bolest trajati?**

To je doživotna bolest. No, aktivnost bolesti može se mijenjati tijekom vremena.

## **2.10 Kakva je dugoročna prognoza (predviđeni ishod i tijek) bolesti?**

Dostupni podaci u vezi dugoročne prognoze bolesti vrlo su ograničeni. Neka djeca koju se prati više od 20 godina imala su normalan rast, normalan psihomotorni razvoj i dobru kvalitetu života uz dobro prilagođeno liječenje.

## **2.11 Da li je moguć potpuni oporavak?**

Ne, zbog toga što je to genetska bolest. Ipak, dobar medicinski nadzor i liječenje omogućit će dobru kvalitetu života većini bolesnika. Postoje razlike u težini i napredovanju bolesti među bolesnicima s Blau sindromom; trenutno nije moguće predvidjeti tijek bolesti ponaosob za svakog bolesnika.

## **3. SVAKODNEVNI ŽIVOT**

### **3.1 Kako bolest može utjecati na svakodnevni život djeteta i**

---

## **njegove obitelji?**

Dijete i obitelj mogu se susreti s različitim problemima prije no što se postavi dijagnoza bolesti. Jednom kada se dijagnoza postavi, dijete će trebati redovito posjećivati doktora (dječjeg reumatologa i oftalmologa) kako bi se pratila aktivnost bolesti i prilagođavalo liječenje. Djeca s teškom bolešću zglobova možda će trebati fizioterapeuta.

### **3.2 Što je sa školom?**

Kronični tijek bolesti može interferirati s pohađanjem i uspjehom u školi. Dobra kontrola bolesti vrlo je važna kako bi se omogućilo pohađanje nastave. Informiranje o bolesti u školi može biti korisno, osobito kako bi se dali savjeti o tome što napraviti kada se pojave pojedini simptomi.

### **3.3 Što je sa sportom?**

Bolesnike sa Blau sindromom treba ohrabriti da se bave sportom; ograničenja će ovisiti o kontroli aktivnosti bolesti.

### **3.4 Što je sa prehranom?**

Ne postoji specifična prehrana. Ipak, djeca koja uzimaju kortikosteroide trebala bi izbjegavati jako slatku ili slanu hranu.

### **3.5 Može li klima utjecati na tijek bolesti?**

Ne može.

### **3.6 Može li se dijete cijepiti?**

Dijete se može cijepiti svim cijepivima osim živim cjepivima kada se liječi kortikosteroidima, metotreksatom ili TNF- $\alpha$  inhibitorima.

### **3.7 Što je sa spolnim životom, trudnoćom i kontracepcijom?**

Bolesnici s Blau sindromom zbog bolesti nemaju problema s plodnošću. Ako su liječeni metotreksatom, trebali bi koristiti odgovarajuću kontracepciju, budući da taj lijek može imati nuspojave vezane uz fetus. Nema podataka o sigurnosti korištenja TNF- $\alpha$  inhibitora za vrijeme

---

trudnoće, tako da bolesnici trebaju prekinuti s uzimanjem kada žele ostati trudni. Kao opće pravilo vrijedi da je bolje planirati trudnoći te unaprijed prilagoditi liječenje i praćenje bolesti.