www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/intro

# Deficiency Of IL-1 receptor Antagonist (DIRA)

Verzija 2016

## 1. ŠTO JE DIRA?

### 1.1 Što je to?

Nedostatak antagonista IL-1 receptora (DIRA) rijetka je genetska bolest. Oboljela djeca imaju tešku upalu kože i kostiju. Drugi organi poput pluća također mogu biti zahvaćeni. Neliječena, bolest može dovesti to teških oštećenja, pa čak i smrti.

### 1.2 Koliko je česta?

DIRA je vrlo rijetka. Trenutno je diljem svijeta zabilježeno tek nekoliko bolesnika.

### 1.3 Koji su uzroci bolesti?

DIRA je genetska bolest. Odgovorni gen naziva se IL1RN. Stvara protein, antagonist IL-1 receptora (IL-1RA), koji ima ulogu u spontanom smirivanju upale. IL-1RA neutralizira protein interleukin-1 (IL-1), koji je snažan glasnik upale u ljudskom tijelu. Ako IL1RN gen nosi mutaciju, kao što je u slučaju DIRA-e, tijelo ne može stvarati IL-1RA. Zbog toga, IL-1 više nije pod kontrolom i bolesnik razvija upalu.

### 1.4 Je li nasljedno?

Nasljeđuje se kao autosomno recesivna bolest (što znači da nije povezana sa spolom i da ni jedan od roditelja ne mora imati simptome bolesti). Takav oblik prijenosa bolesti znači da osoba mora imati dva mutirana gena kako bi razvila DIRA-u, jedan od oca i jedan od majke.

Oba roditelja su nosioci (nosioc ima samo jednu mutiranu kopiju gena, no ne i bolest) i nisu bolesni. Roditelji koji imaju dijete sa DIRA-om imaju 25% rizik da će im drugo dijete također imati DIRA-u. Moguće je i postavljanje dijagnoze prije rođenja.

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

Dijete ima bolest jer je rođeno sa mutiranim genima koji uzrokuju DIRA-u.

### 1.6 Je li bolest zarazna?

Ne, nije.

### 1.7 Koji su glavni simptomi?

Glavni simptomi bolesti su upala kože i kostiju. Upala kože karakterizirana je crvenilom, pustulama i ljuskanjem. Promjene mogu zahvatiti bilo koji dio tijela. Kožna bolest javlja se spontano, no može se javiti i nakon lokalnih oštećenja. Npr., intravenozne kanule često dovode do lokalne upale. Upala kosti karakterizirana je bolnim oticanjem kosti, često s crvenilom i toplinom kože iznad zahvaćenih zglobova.
Mnoge kosti mogu biti zahvaćene, uključujući udove i rebra. Upala obično zahvaća periost, membranu koja prekriva kost. Periost je vrlo osjetljiv na bol. Oboljela djeca stoga su često iziritirana i jadna. To može dovesti do smanjenog apetita i usporenog rasta. Upala zglobnih prostora nije tipična za DIRA-u. Nokti bolesnika s DIRA-om mogu postati deformirani.

### 1.8 Je li bolest ista u svakog djeteta?

Sva djeca koja se razbole jako su bolesna. Ipak, bolest nije ista u svakog djeteta. Čak i unutar iste obitelji, neće svako dijete koje se razboli biti jednako bolesno.

### 1.9 Je li bolest u djece drugačija od bolesti u odraslih?

DIRA je prepoznata samo u djece. U prošlosti, prije no što se otkrila učinkovita metoda liječenja, djeca koja su se razboljela umrla su prije no

što su doživjela odraslu dob. Zbog toga su karakteristike DIRA-e u odraslih nepoznate.

## 2. DIJAGNOZA I TERAPIJA

### 2.1 Kako se dijagnosticira?

Prvo mora postojati sumnja na DIRA-u koja se temelji na karakteristikama bolesti u djeteta. DIRA se može dokazati samo na temelju genske analize. Dijagnoza DIRA-e potvrđuje se ako bolesnik nosi 2 mutacije, jednu od svakog roditelja. Genska analiza možda nije dostupna u svakom tercijarnom centru.

### 2.2 Koja je važnost testova?

Krvne pretrage poput sedimentacije eritrocita (SE), CRP-a, kompletne krvne slike i fibrinogena važne su kako bi se procijenila raširenost upale tijekom aktivne bolesti.
Ovi testovi ponavljaju se nakon što nestanu simptomi u djeteta, kako bi se vidjelo da li su vrijednosti došli na normalu ili blizu normale.
Mala količina krvi potrebna je i za gensku analizu. Djeca koja doživotno uzimaju anakinru moraju radi praćenja redovito davati uzorke krvi i urina na analizu.

### 2.3 Može li se liječiti ili izliječiti?

Bolest se ne može izliječiti ali se može kontrolirati doživotnom upotrebom anakinre.

### 2.4 Koje su mogućnosti liječenja?

DIRA se ne može dobro kontrolirati s protuupalnim lijekovima. Visoke doze glukokortikoida mogu djelomično kontrolirati simptome bolesti, no obično na račun nuspojava. Lijekovi protiv bolova obično su potrebni kako bi se kontrolirala bol u kosti sve dok liječenje anakinrom ne postane učinkovito. Anakinra je umjetno stvoren oblik IL-1RA, proteina koji nedostaje u bolesnika s DIRA-om. Svakodnevne injekcije anakinre jedina su terapija koja se pokazala učinkovitom u liječenju DIRA-e. Na taj način nadoknađuje se nedostatak prirodno stvorenog IL-1RA i bolest

se može držati pod kontrolom. Ponavljanje bolesti može se spriječiti. Ovakvim načinom liječenja, nakon postavljanja dijagnoze, dijete će trebati inicirati lijek do kraja života. Ako se lijek svakodnevno primjenjuje, simptomi nestaju u većine bolesnika. Ipak, neki bolesnici pokazuju samo polovični odgovor. Roditelji ne bi trebali mijenjati dozu bez konzultiranja liječnika.
Ako bolesnici prestanu inicirati lijek, bolest se vraća. Budući da se radi o potencijalno smrtonosnoj bolesti, to se mora izbjeći.

## 2.5 Koje su nuspojave liječenja?

Najgora nuspojava anakinre je bolna reakcija na mjestu davanja injekcije, koja se može usporediti s ubodom insekta. Osobito u prvom tjednu liječenja, to može biti vrlo bolno. Infekcije su opažene u bolesnika liječenih anakinrom zbog drugih bolesti osim DIRA-e. Nije poznato da li isto vrijedi i za bolesnike s DIRA-om. Čini se da neka djeca liječena anakinrom zbog drugih bolesti nakupljaju više kilograma nego što je poželjno. Opet se ne zna da li to vrijedi i za DIRA-u. Anakinra se u djece koristi od početka 21. stoljeća. Stoga, ostaje nepoznato da li postoje nuspojave koje se javljaju nakon dugog vremenskog perioda.

## 2.6 Koliko dugo bi liječenje trebalo trajati?

Liječenje je doživotno.

## 2.7 Što je sa nekonvecionalnim ili komplementarnim oblicima liječenja?

Ne postoji takva vrsta terapija za ovu bolest.

## 2.8 Kakvo praćenje je potrebno?

Djeca koja se liječe trebala bi najmanje dva puta godišnje napraviti pretrage krvi i urina.

## 2.9 Koliko dugo će bolest trajati?

Bolest je doživotna.

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

Ako se liječenje anakinrom započne rano i nastavi beskonačno, djeca s DIRA-om vjerojatno će imati normalan život. Ako se kasni s postavljanjem dijagnoze ili ako nedostaje suradljivosti u liječenju, bolesnik riskira progresivni tijek bolesti. To može dovesti do poremećaja rasta, teških deformiteta kostiju, šepanja, stvaranja ožiljaka na koži te na posljetku do smrti.

## 2.11 Je li se moguće u potpunosti oporaviti?

Ne, s obzirom da se radi o genetskoj bolesti. Ipak, dugoročno liječenje daje bolesniku priliku da vodi normalan život, bez ograničenja.

# 3. SVAKODNEVNI ŽIVOT

## 3.1 Kako može bolest utjecati na svakodnevni život djeteta i njegove obitelji?

Dijete i njegova obitelj suočavaju se s velikim problemima prije no što se postavi dijagnoza bolesti. Nakon što se postavi dijagnoza i započne se liječenje, mnoga djeca imaju gotovo normalan život. Neka djeca moraju se suočiti s deformitetima kosti koji mogu ozbiljno utjecati na normalne aktivnosti. Svakodnevno davanje injekcija može predstavljati teret, ne samo zbog nelagode, već i zbog toga što potreba za čuvanjem ankinre u posebnim uvjetima može utjecati na moguća putovanja. Drugi problem može biti psihološki teret doživotnog liječenja. Programi edukacije za djecu i roditelje mogu pomoći u suočavanju s tim problemom.

## 3.2 Što je sa školom?

Kada bolest nije dovela do trajne nesposobnosti i kada je u potpunosti kontrolirana injekcijama anakinre, nema ograničenja.

## 3.3 Što je sa sportom?

Kada bolest nije dovela do trajne nesposobnosti i kada je u potpunosti

kontrolirana injekcijama anakinre, nema ograničenja. Oštećenje kostiju do kojeg je došlo rano u tijeku bolesti može ograničiti fizičku aktivnost no nema potrebe za dodatnim ograničenjima.

### 3.4 Što je sa prehranom?

Nema posebne prehrane.

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

Ne, ne može.

### 3.6 Može li se dijete cijepiti?

Da, dijete se može cijepiti. Ipak, roditelji trebaju kontaktirati nadležnog liječnika radi dogovora o živim cjepivima.

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

Trenutno nije jasno da li se anakinra može primjenjivati u trudnoći.