

Revmatologie

Doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D.
II. Interní klinika, FN u sv. Anny v Brně

Systemové choroby pojiva

Klasifikace revmatických chorob (*Decker, 1983*)

I. celkové difuzní choroby pojivové tkáně

A. revmatoidní artritida

B. juvenilní idiopatická artritida

C. systémový lupus erythematoses

D. sklerodermie

E. difuzní fasciitida s eosinofilií nebo bez ní

F. polymyozitida/dermatomyozitida

G. nekrotizující vaskulitidy a jiné formy vaskulopatií

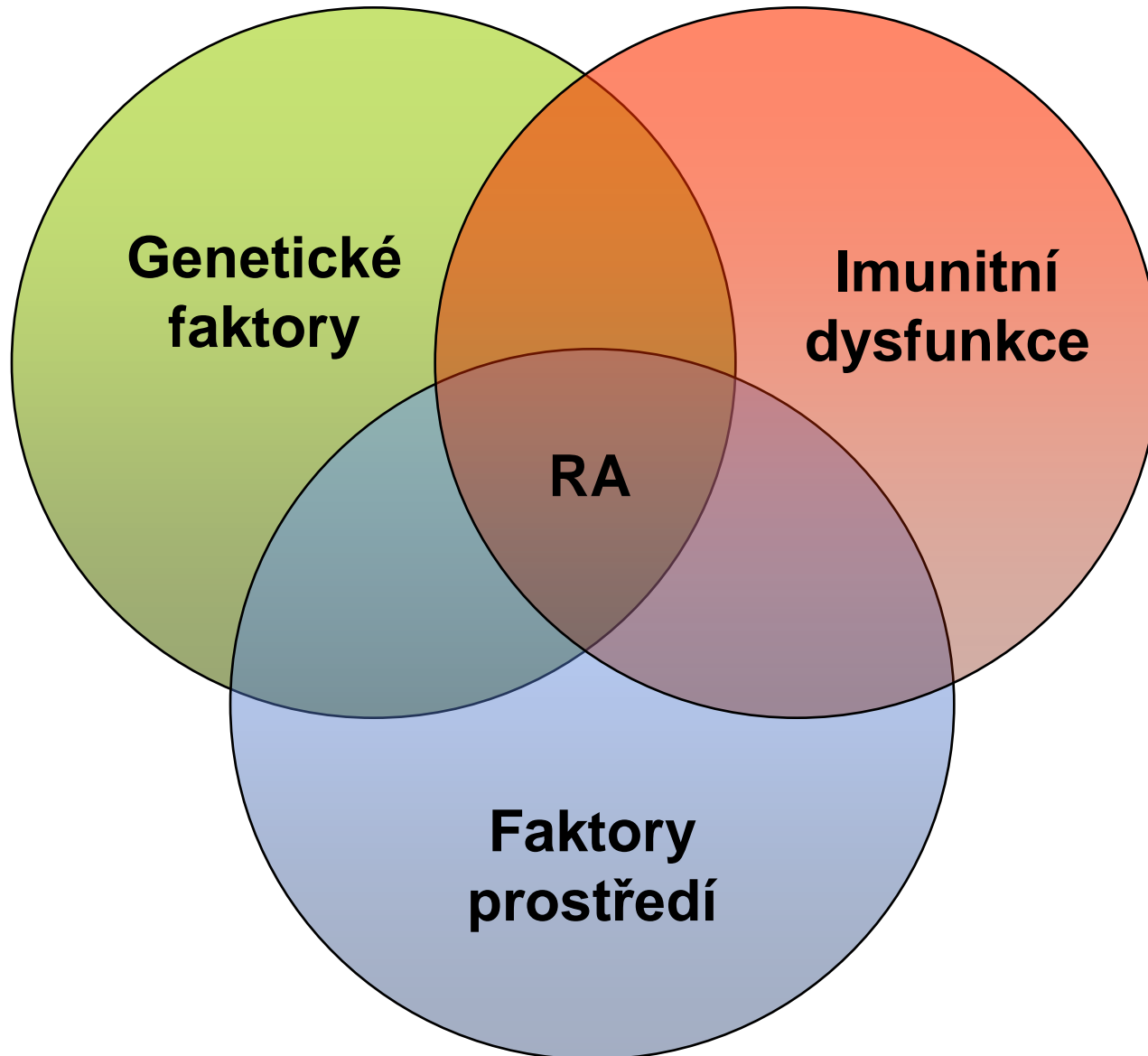
H. Sjögrenův syndrom

I. překrývné (overlap) syndromy

J. ostatní syndromy (PMR, panikulitida, polychondritida, erythema nodosum, lymfomatoidní granulomatóza)

Revmatoidní artritida

RA je komplexní onemocnění



Genetické riziko RA



Běžná populace

Genetické Riziko RA

0,5 – 1%



Prvostupňoví příbuzní

2 – 4 %

($\lambda_s \sim 2-17$)

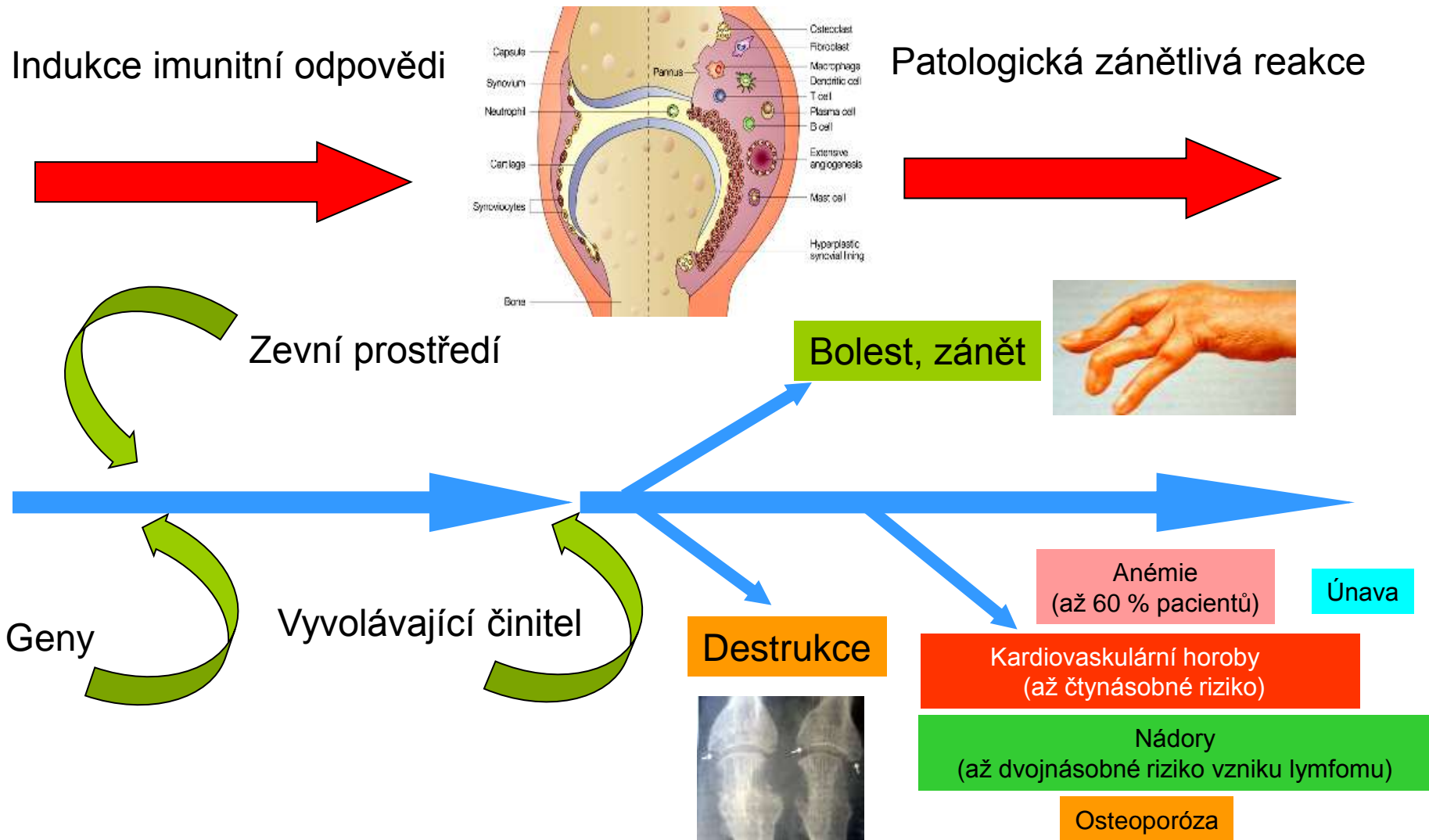


Jednovaječná dvojčata

12 – 15 %

($\lambda_s \sim 12 - 62$)

Současná představa vývoje RA



Mortalita pacientů s RA

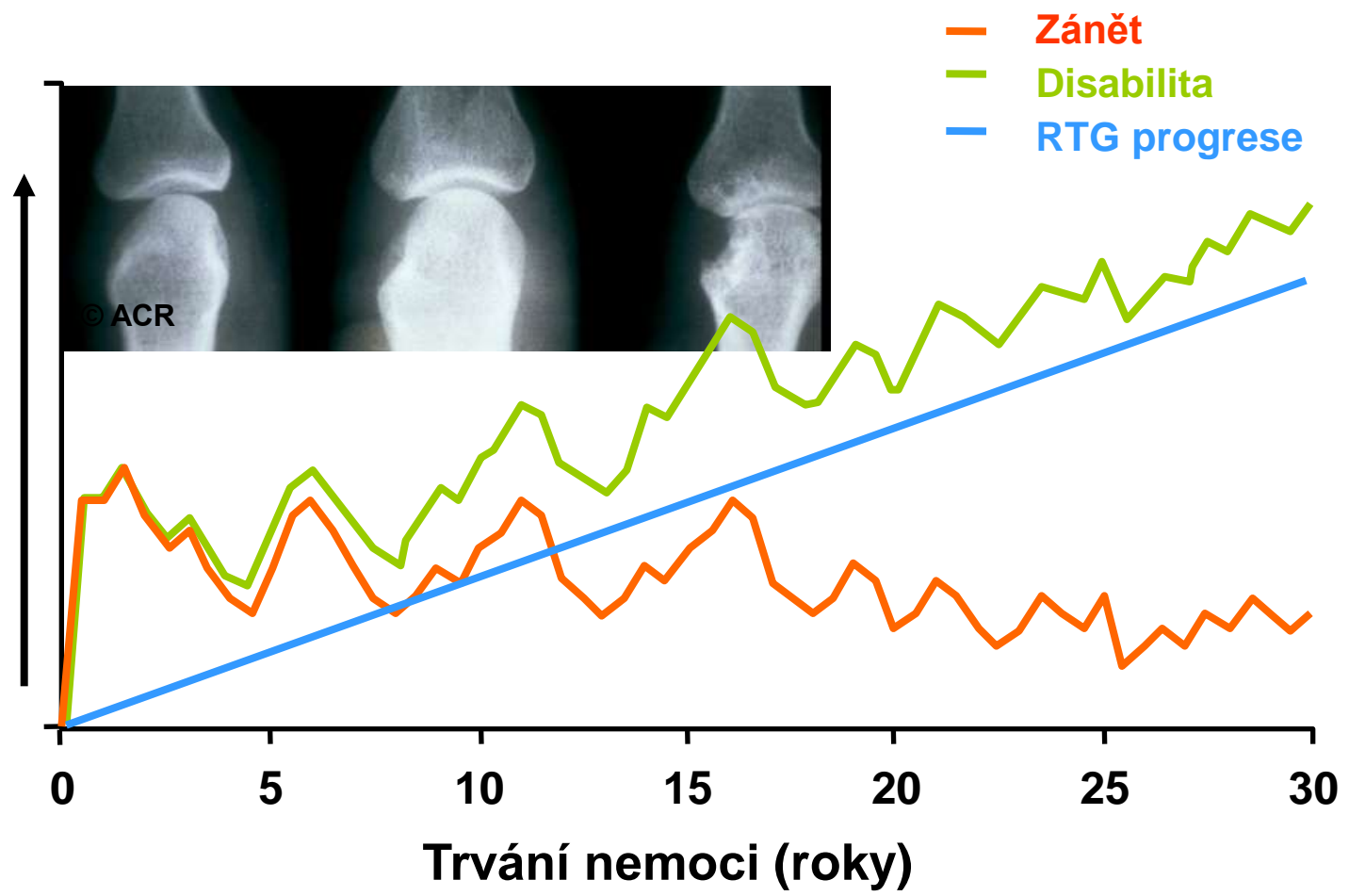
- **SMR 1,27**; $P < 0,001$; 95% CI, 1,13–1,41 (populační studie Rochester, Minnesota 1955-1994, 600 pacientů)
- ženy SMR **1,41** vs. muži **1,08**



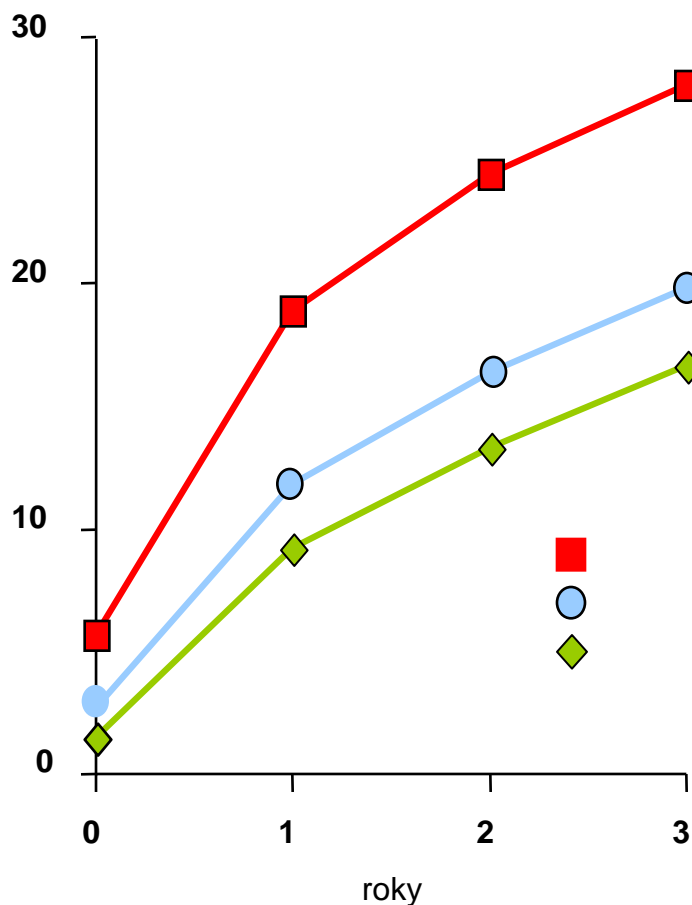
KV mortalita pacientů s RA

- 49,7 % (176 z 354) úmrtí z KV příčiny (Rochester RA)
- KV mortalita o 50 % vyšší (metaanalýza 24 studií zahrnující 110 tis. pacientů s RA)
- prospektivní kohorta 114 343 žen ve věku 30-50 roků bez RA a KV onemocnění, sledování 1976-1990
 - 527 RA
 - 2296 IM, 1326 CMP
 - 2x vyšší riziko IM (3x vyšší pro ženy s RA nad 10 roků)
 - vyšší riziko **němé ischemie** a **náhlé smrti**

Perzistující zánět vede k destrukci chrupavky a kosti



Význam včasné inhibice radiografické progrese RA



- RTG progrese je rychlejší v průběhu prvního roku nemoci
- v 1. roce signifikantně výraznější RTG progrese RA než ve 2. a 3. roce
- až u 70 % pacientů vznikají v průběhu prvního roku nemoci ireverzibilní kostní eroze
- až u 93 % pacientů RTG abnormality během prvních 2 roků

Klinický obraz časně (early) RA



Klinický obraz etablované RA



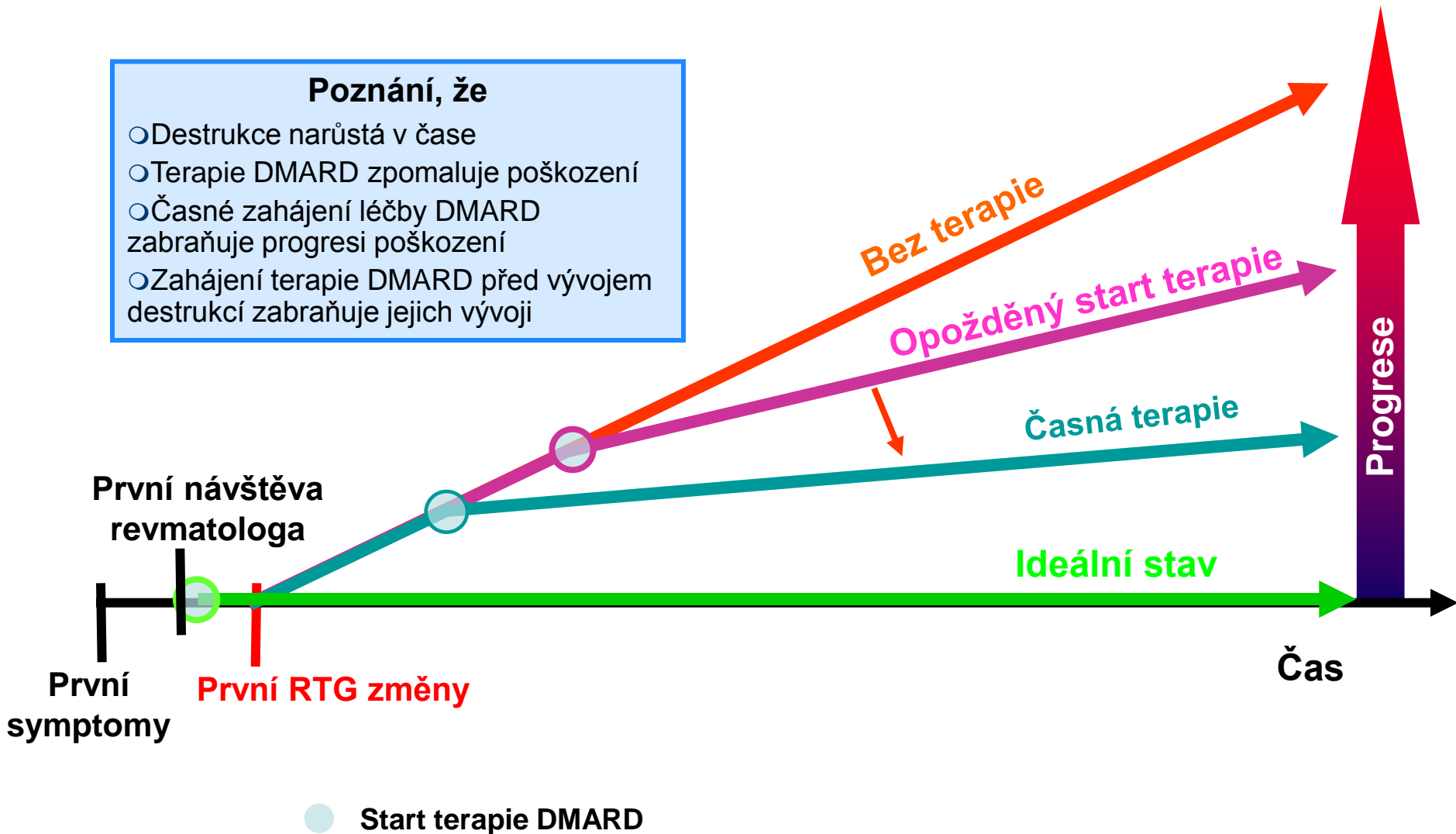
Koncept léčby revmatoidní artritidy

- Time to treatment
- Treat to target
- Targeted treatment

Nový přístup ve strategii léčby

Poznání, že

- Destrukce narůstá v čase
- Terapie DMARD zpomaluje poškození
- Časné zahájení léčby DMARD zabraňuje progresi poškození
- Zahájení terapie DMARD před vývojem destrukcí zabraňuje jejich vývoji



Doporučení EULAR pro léčbu revmatoidní artritidy

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D

Návrh nové nomenklatury DMARD

- Syntetické (chemické) (sDMARD)
 - konvenční syntetické (csDMARD)
 - cílené syntetické (tsDMARD)
- Biologický (bDMARD)
 - biologický originální (boDMARD)
 - biologické biosimilární (bsDMARD)

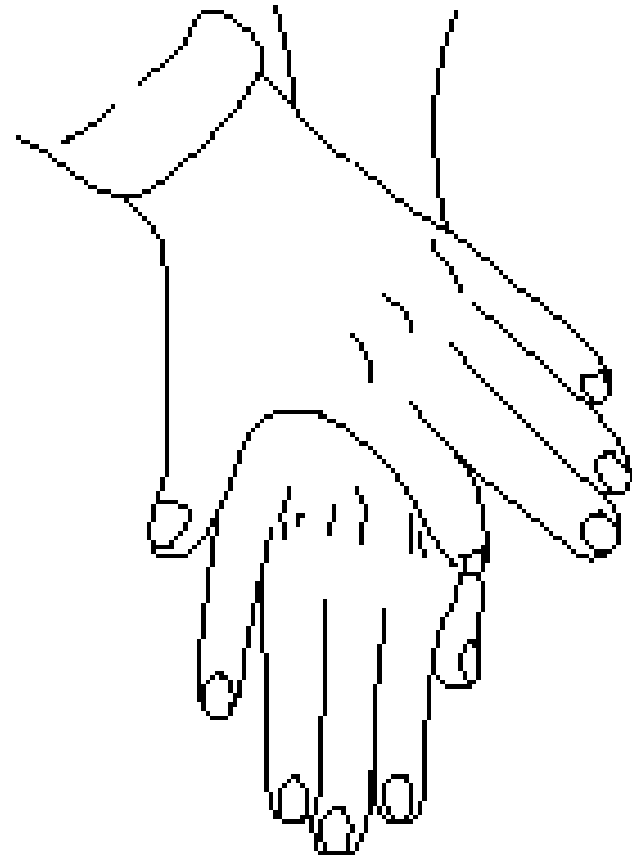
Doporučení č. 1

- Léčba DMARD by měla být zahájena okamžitě jakmile je stanovena diagnóza revmatoidní artritidy. [1a; A]

Doporučení pro včasné odeslání pacienta na revmatologii

Varovné signály

- ≥ 3 oteklé klouby
- MTP/MCP postižení (pozitivní Squeeze Test)
- Ranní ztuhlost ≥ 30 minut



ARA (ACR) klasifikační kritéria pro revmatoidní artritidu (1987)

1. Ranní ztuhlost kloubů trvající nejméně 1 hodinu
2. Artritida tří nebo více kloubů (PIP, MCP, RC, lokty, kolena, kotníky, MTP)
3. Artritida kloubů rukou (PIP, MCP, RC)
4. Symetrická artritida
5. Revmatoidní uzly
6. Pozitivita revmatoidního faktoru (metodou, jejíž výsledky nejsou pozitivní ve více než 5 % populace)
7. Rentgenové změny (na snímku ruky a zápěstí, který musí obsahovat eroze nebo dekalcinace v postižených kloubech nebo blízko nich)

Kritéria 1 – 4 musí být přítomna nejméně 6 týdnů

Diagnóza RA při splnění alespoň 4 ze 7 kritérií

Klasifikační kritéria ACR/EULAR pro RA (2010)

Cílová populace (kdo by měl být testován?): Pacient: 1) s alespoň 1 kloubem s prokazatelnou synovitiidou (otok)* 2) se synovitiidou dobře nevysvětlenou přítomností jiné choroby† (skórovací algoritmus: součet skóre kategorie A-D; skóre \geq 6/10 je potřebné ke klasifikaci RA)‡ 	skóre
A. Postižení kloubů synovitiidou 1 velký kloub 2 - 10 velkých kloubů 1 - 3 malé klouby (s nebo bez postižení velkých kloubů) 4 – 10 malých kloubů (s nebo bez postižení velkých kloubů) > 10 kloubů (alespoň jeden malý kloub)	0 1 2 3 5
B. Serologie negativní RF, negativní ACPA nízce pozitivní RF nebo nízce pozitivní ACPA vysoce pozitivní RF nebo vysoce pozitivní ACPA	0 2 3
C. Reaktanty akutní fáze normální FW, normální CRP zvýšená FW, zvýšený CRP	0 1
D. Trvání symptomů < 6 týdnů > 6 týdnů	0 1

*Kritéria slouží ke klasifikaci nových pacientů. Navíc pacienti s erozivní artritidou typickou pro RA a s anamnézou splňující tato kritéria mohou být klasifikováni jako nemocní s RA. Pacienti s dlouhotrvajícím onemocněním i inaktivním (s nebo bez terapie), kteří na základě retrospektivních dat splnili tato kritéria, mohou být klasifikováni jako pacienti s RA.

†Diferenciální diagnostika může zahrnovat SLE, PsA a dnovou artritidu. Při nejasnostech by měl být konzultován revmatolog.

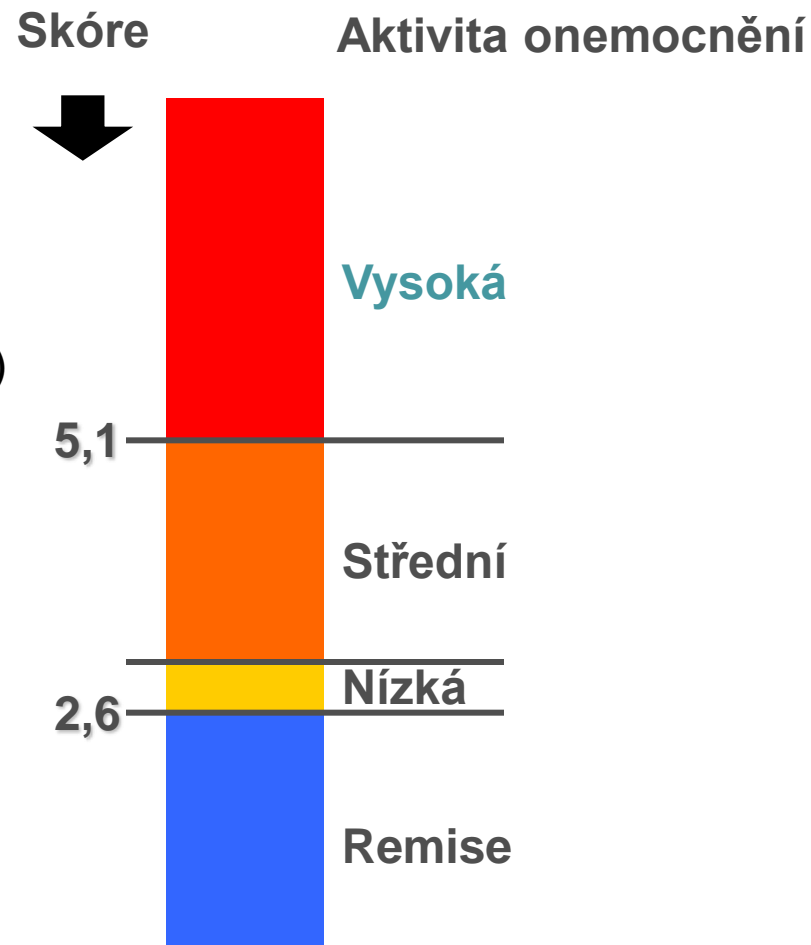
‡Pacienti, kteří nedosáhnou skóre 6/10 mohou být v průběhu dalšího sledování překlasifikováni, pokud splní tato kritéria.

Doporučení č. 2

- Léčba by měla být cílená tak, aby bylo dosaženo remise nebo stavu nízké aktivity onemocnění u každého pacienta. [1a; A]

Hodnocení aktivity RA (DAS 28)

- počet bolestivých kloubů (TJC, 1-28)
- počet oteklých kloubů (SJC, 1-28)
- reaktanty akutní fáze (FW nebo CRP)
- globální hodnocení pacientem (VAS, 0-100)



$$\text{DAS28 (FW)} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC 28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC 28}} + 0,70 \times \text{FW} + 0,014 \times \text{Pt Global}^*$$

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC 28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC 28}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0,014 \times \text{Pt Global}^* + 0,96$$

*Zjištěno podle vizuální analogové škály pomocí měřítka 100mm

ACR/EULAR definice remise (2011)

- DAS28 < 2,6
- Booleovská definice: počet bolestivých kloubů, oteklých kloubů, CRP (mg/dl) a pacientovo globální hodnocení aktivity choroby (0 – 10) ≤ 1.
- Definice podle kompozitního indexu: SDAI ≤ 3,3.
- USG/MRI remise?

Doporučení č. 4

- Metotrexát by měl být součástí první linie léčby u pacientů s aktivní RA. [1a; A]

Doporučení č. 7

- **Nízké dávky** GK by měly být **zváženy** jako součást iniciální léčebné strategie v kombinaci s jedním nebo více csDMARD **do 6 měsíců** od zahájení léčby, ale měly by být snižovány tak rychle, jak je to klinicky možné. [1a-; A]

Doporučení č. 9

- U pacientů, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu MTX a/nebo jiným **scDMARD** s nebo bez GK, by měla být zahájena léčba bDMARD (TNF inhibítorem, **abataceptem** nebo **tocilizumabem** a za určitých okolností **rituximabem**) v kombinaci s MTX. [1b; A]

Současná farmakoterapie RA

„Targeted treatment“

csDMARD

metotrexát
leflunomid
sulfasalazin
(antimalarika)

glukokortikoidy

anti-TNF α

infliximab
adalimumab
etanercept
certolizumab p.
golimumab
CT-P13

anti-IL6R

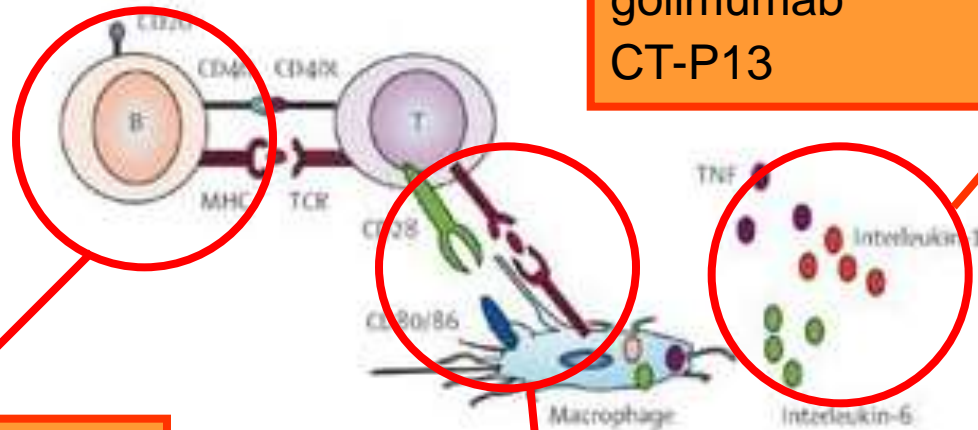
tocilizumab

Anti-CD20 mAb

rituximab

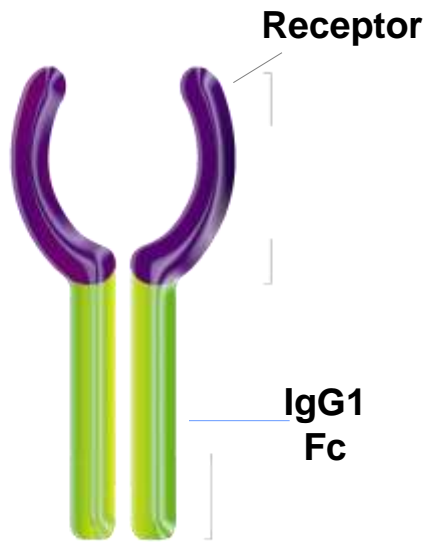
CTLA4-Ig

abatacept

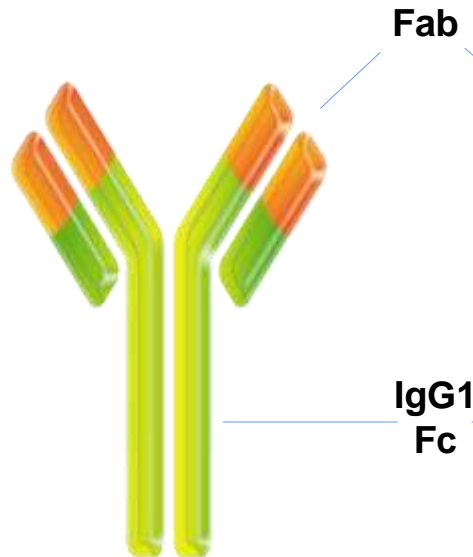


Anti-TNF α terapie

**Etanercept
(Enbrel)**



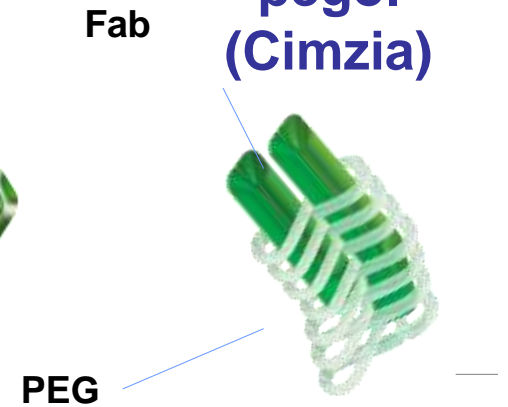
**Infliximab
(Remicade)**



**Adalimumab
(Humira)**



**Certolizumab
pegol
(Cimzia)**



Rekombinantní
receptor/Fc fúzní
protein
(sTNF-RII/Ig)

Monoklonální protilátka IgG1

PEGylovaný
Fab fragment
2 × 20 kDa
PEG

Definice SLE

- SLE je **autoimunitní zánětlivé onemocnění**
- **Hyperaktivita B buněk** a nadprodukce orgánově nespecifických **autoprotilátek**, které jsou namířeny proti nukleárním, cytoplasmatickým a povrchovým antigenům vlastního těla
- Tkáňová a cévní depozita **imunokomplexů** vedou k zánětlivému poškození orgánů
- vysoce **heterogenní** onemocnění

Epidemiologie

- celosvětově, nejčastěji v populaci žen afrického původu ve Velké Británii
- **prevalence SLE** 20-150 případů/100.000
- 10-20x častější u žen než u mužů
- 15 až 40 roků
- 10 – 15 % případů po 50 roku věku
- 20 % případů před 18 rokem věku

- **SLE v ČR 6.000-10.000 nemocných**

SLE

Vzhledem k mnohočetným příznakům si onemocnění vysloužilo název

„MAGNA SIMULATRIX“

„VELKÝ IMITÁTOR“

podobně jako syfilis

(Osler W. J Med Sci 1904;127:1-23)

Klinické projevy SLE

- **akutní vzplanutí** - provázeno systémovými příznaky (horečka, únava, hubnutí)
- střídání **remisí** a **exacerbací** choroby
- **nejčastější projevy**: postižení kůže, kloubů, kardiovaskulární systém, plic, ledvin, CNS, krevetvorby
- může vyústit do **selhání** postiženého **orgánu**
- závažná forma choroby je spojena s významnou **mortalitou**

Nejčastější projevy choroby

Systemový lupus erythematosus

Systemové projevy:

- Horečka

od subfebrilií až po
intermitující horečku

- Fotosenzitivita

Ústa a nos

- Vředy

Svaly

- Bolesti

Klouby

- Arthritis

Ledviny

- Lupusová glomerulonefritida

Změny v psychice

- Únava

- Nižší chuť k jídlu

Obličej

- Motýlovitý erytém

Pleura

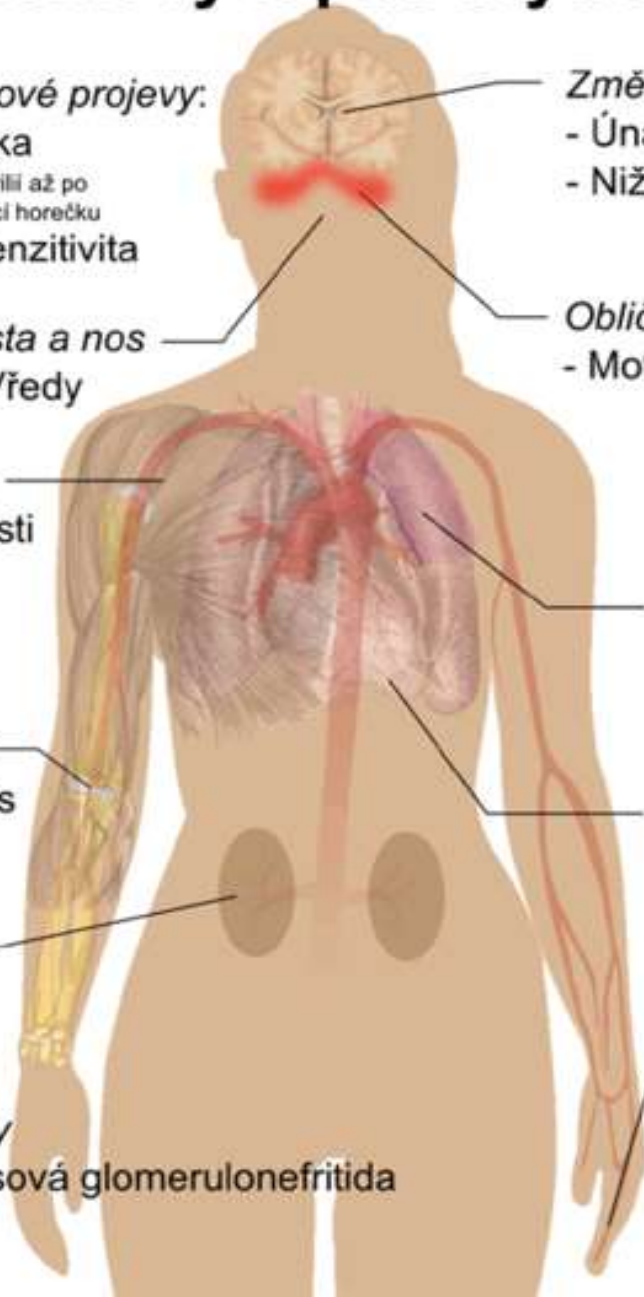
- Zánět (výpotek)

Perikard

- Zánět (výpotek)

Prsty na rukou

- Oslabený oběh



Kožní projevy

Kůže (80 %)

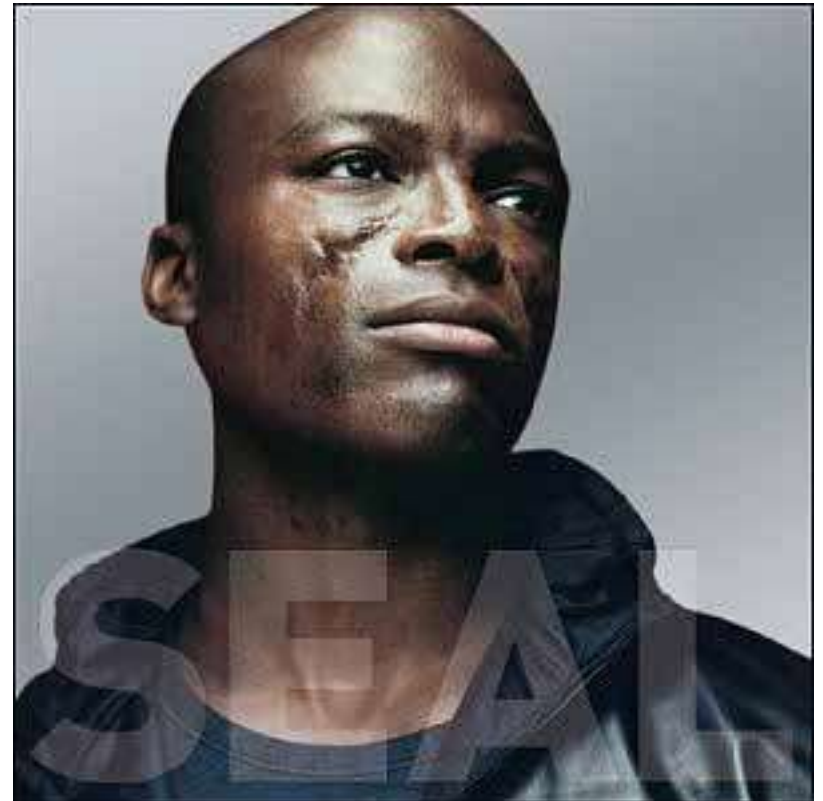
- akutní kožní LE (30 – 40 %): **motýlový erytém** a spalničky připomínající vyrážka
- Fotosenzitivita
- subakutní kožní LE (10 – 15 %): papulo-deskvamační ložiska, nejizvící se
- chronický kožní LE (1 – 20 %): diskoidní forma, jizvící se

Motýlový exantém



*Ferdinand von Hebra (1816-1880)
vídeňský dermatolog moravského původu*

Diskoidní lupus



Slizniční projevy



Postižení pohybového aparátu



Revidovaná klasifikační kritéria SLE (1997)

**Tab. 2 – Klasifikační kritéria SLE, revidovaná v roce 1982
(podle Arthr Rheum, 1982, 25, p. 1271–1277) a doplněná v roce 1997**

Kritérium	Definice
1. obličejový kožní erytém (malar)	trvalý erytém, plochý či s otokem, přecházející přes líce a hřbet nosu a vynechávající okraje nazolabálních rýhy
2. diskoidní erytém	erytematózní vyvýšené skvrny na kůži obličeje s adhezivními olupujícími se škváry, u starších lézí se vyskytují atrofická zjizvení
3. fotosenzitivita	kožní erytém jako následek neobvyklé reakce na sluneční záření – buď v anamnéze, nebo pozorovaný lékařem
4. defekty ústní sliznice (ulcerace)	defekty ústní nebo nosohltanové sliznice, obvykle nebolestivé, pozorované lékařem
5. artritida	neerozivní artritida postihující dva nebo více periferních kloubů, charakterizovaná bolestí na tlak, otokem nebo výpotkem
6. serozitida	pleuritida – typická pleurální bolest v anamnéze nebo třecí šelest či pohrudniční výpotek, diagnóza prokázána lékařem, nebo perikarditida – dokumentovaná EKG křivkou nebo šelestem či perikardiálním výpotkem
7. porucha ledvin	přetrvávající proteinurie více než 0,5 g/24 h nebo více než +++, není-li provedeno kvantitativní určení, nebo buněčné válce, at již erytrocytární, hemoglobinové, granulární, tubulární či smíšené
8. neurologické poruchy	křeče, nejsou-li způsobeny předávkováním léky či známou metabolickou poruchou, tj. urémií, ketoacidózou nebo nerovnováhou elektrolytů, nebo psychóza – není-li způsobena předávkováním léky či známou metabolickou poruchou, tj. urémií, ketoacidózou nebo nerovnováhou elektrolytů
9. hematologické poruchy	hemolytická anémie – s retikulózou, nebo leukopenie (celková) méně než $4 \times 10^9/l$, prokázaná dvakrát a více po sobě, nebo lymfopenie – méně než $1,5 \times 10^9/l$, prokázaná dvakrát a více po sobě, nebo trombocytopenie – méně než $100 \times 10^9/l$, není-li vyvolána předávkováním léky
10. imunologické poruchy	anti-DNA – přítomnost cirkulujících autoprotilátek proti DNA v abnormálním titru, nebo anti-Sm – přítomnost cirkulujících protilátek proti nukleárnímu antigenu Sm pozitivní nález antifosfolipidových autoprotilátek, založený na: nálezu abnormálních sérových hladin IgG nebo IgM antikardiolipinových protilátek, pozitivním nálezem lupusového antikoagulans – standardní metodou, nebo falešně pozitivním sérologickým testem na lues (Bordetova-Wassermannova reakce), prokázány nejdéle před šesti měsíci a při negativním <i>Treponema pallidum</i> v imobilizačním testu či fluorescenčním resorpčním testu
11. antinukleární protilátky	abnormální titr antinukleárních protilátek, prokázaných imunofluorescenčním testem nebo obdobnou rovnocennou metodou v kterémkoli časovém období a v nepřítomnosti léků, které vyvolávají syndrom léky indukovaného lupus erythematoses

4 a více z 11 kritérií současně nebo postupně, senzitivita, specificita > 96 %

Prognóza SLE

Přežívání nemocných s SLE se výrazně prodloužilo

- 1950 5leté přežívání – 50 % nemocných
- 1990 10leté přežívání 90 % nemocných
- 1990 20leté přežívání 70 % nemocných

Autoprotilátky u SLE

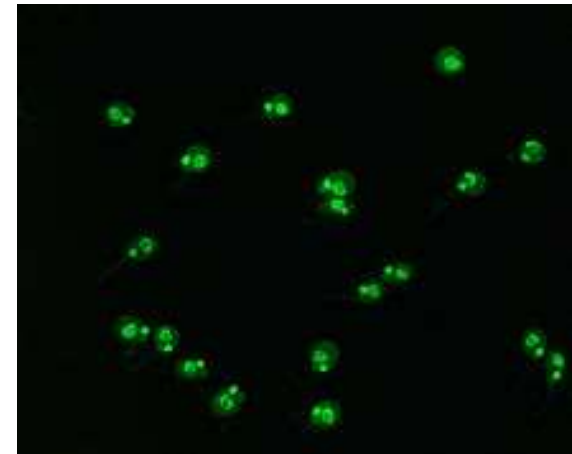
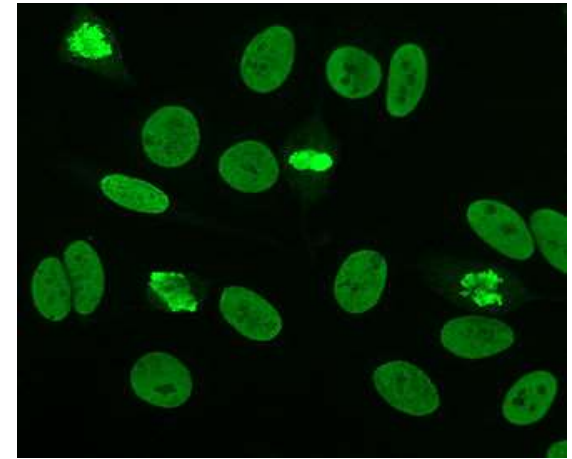
- jeden z charakteristických nálezů u SLE a jeden z pilířů jeho diagnostiky
- Identifikováno přes 100 autoprotiátek
- diagnostický význam

ANA

- 95 % v signifikantním titru (1:160 či více), nepřímá IF na jádrech bb. Linií např. Hep2 buňky (human epithelial cells)
- různý typ IF (homogenní, periferní, skvrnitý, nukleolární, centromerový a cytoplasmatický) koreluje s typem APL
- typ IF ovlivněn množstvím APL
- nemocní s negativními ANA mají někdy pozitivní anti-Ro/La a méně trpí GN

anti-dsDNA

- 40-90 %
- souvislost s GN
- IF, prvok *Crithidia luciliae*
- radioaktivní imunoprecipitace, tzv. Farrův test.
- ELISA - longitudinální sledování vývoje hladin



Autoprotilátky u SLE

anti-ENA

- antigeny Ro, La, Sm, U1-RNP, U2-RNP, Ku
- 30 – 50 %
- **anti-Ro, anti-La** sek. Sjögrenův syndrom
- anti-Ro s fotosenzitivitou, subakutní kožní formou LE a lupus neonatorum
- **anti-RNP** s UCTD, MCTD
- **anti-Sm** diagnostické pro SLE, ale pouze u malého počtu nemocných
(5% u bílé rasy, 30% u černochoů), převážně ELISA
- **protilátky proti histonům** se vyskytují asi u 40 – 60 % SLE, téměř 100 % u léky indukovaného SLE
- **Lupus antikoagulans a ACLA** význam v diagnostice APS

Autoprotilátky u SLE

Tab. 1 – Autoprotilátky a jejich asociace s klinickými příznaky u SLE

Protilátka proti antigenu	Častost výskytu (%)	Klinické postižení
Jaderná hmota buňky	98–100	SLE
nativní (dvojláknová) - ds-DNA	60–90	ledviny
histony	50–70	léky Indukovaný lupus
Ro/SS-A	20–60	subakutní kožní lupus
La/SS-B	15–40	kongenitální blok srdeční*
Sm	10–30	ledviny, CNS
RNP	10–30	smíšené onemocnění pojiva
ribosomální P	10–15	akutní lupusová psychóza
kardiolipin	10–30	trombóza, opakovaná ztráta plodu, trombocytopenie

*u plodů matek s těmito autoprotilátkami

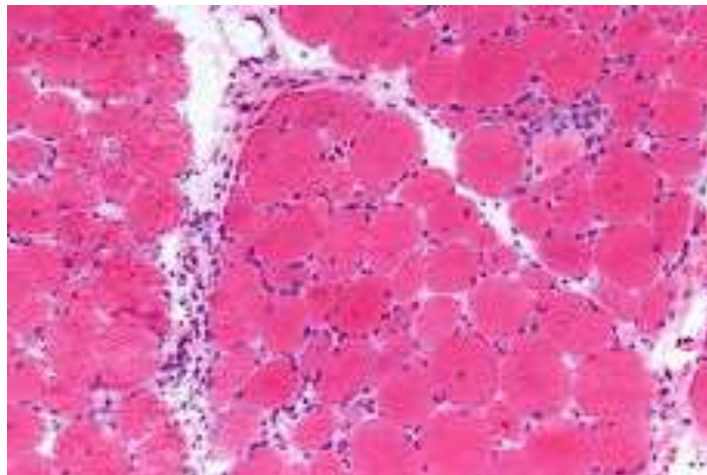
Lupus neonatorum

- Pasivně získané autoimunitní onemocnění
- Přechod anti-SSA/Ro 51 a 60 kDa a anti-SSB/La přes placentární bariéru v období 16 - 32. týdne
- Příznaky 6 - 8 měsíců po porodu
- Vyrážka obličeje, hepatopatie, trombocytopenie, neutropenie
- Kongenitální AVB 2. a 3. stupně



Idiopatické zánětlivé myopatie polymyozitida/dermatomyozitida

- chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění příčně pruhovaných svalů (a kůže)
- etiologie neznámá (geny, viry, léky, malignity)
- překryvné syndromy se SLE, SSc, SjS, RA
- 15 – 20 % je asociováno s malignitou



Epidemiologie

- incidence 2–10/milion obyvatel/rok
- prevalence 20/100 000
- v ČR asi 2000 nemocných
- maximální výskyt ve středním dospělém věku a v dětství
- ženy 3x častěji postiženy než muži
- mezi 50 - 60 rokem
- DM na jihu (anti-Mi-2)
- PM na severu

Klinické příznaky

- Progredující svalová slabost proximálních svalových skupin končetin, trupu a krku
- Svalová bolest (<50 %)
- Antisyntetázový syndrom (myozitida, Raynaudův fenomen, postižení plic, artritida, horečky, ruce mechanika)



Klasifikační kritéria dle Bohana a Petera (1975)

1. proximální, symetrická svalová slabost progredující týdnů až měsíce s nebo bez svalových bolestí
2. svalová biopsie - nekróza svalových vláken s regenerací, mononukleárního zánětlivý infiltrát (intrafascikulární nebo perivaskulární) s perifascikulární atrofií nebo bez ní
3. zvýšené sérové hladiny CK, myoglobinu, aldolázy
4. EMG změny - multifokální elektromyografické myopatické změny se zvýšenou inzerční aktivitou spontánními potenciály nebo bez nich
5. typická kožní vyrážka charakterizující dermatomyozitidu

Diagnóza jistá 4 (vyrážka + 3), pravděpodobná 3 (vyrážka + 2)

Senzitivita 70% při definitivní, 20% při pravděpodobné diagnóze



Source: IMACS



Source: IMACS





Dermatomyositida

Polymyositida

antisynthetázový syndrom

Kůže

Malignity

svalová nekróza

anti-TIF1-β

anti-SAE

anti-Mi-1

anti-NXP2

kalcifikace

anti-TIF1-α

anti-TIF1-γ

anti-PL-12

anti-KS

anti-OJ

anti-PL-7

anti-EJ

anti-Zo

anti-YRS

anti-Jo-1

anti-EIF3

anti-Mup44

anti-43KDa

IMNM

anti-HMGCR

anti-SRP

Juvenilní DM

Svalová slabost

IBM

Sjögrenův syndrom

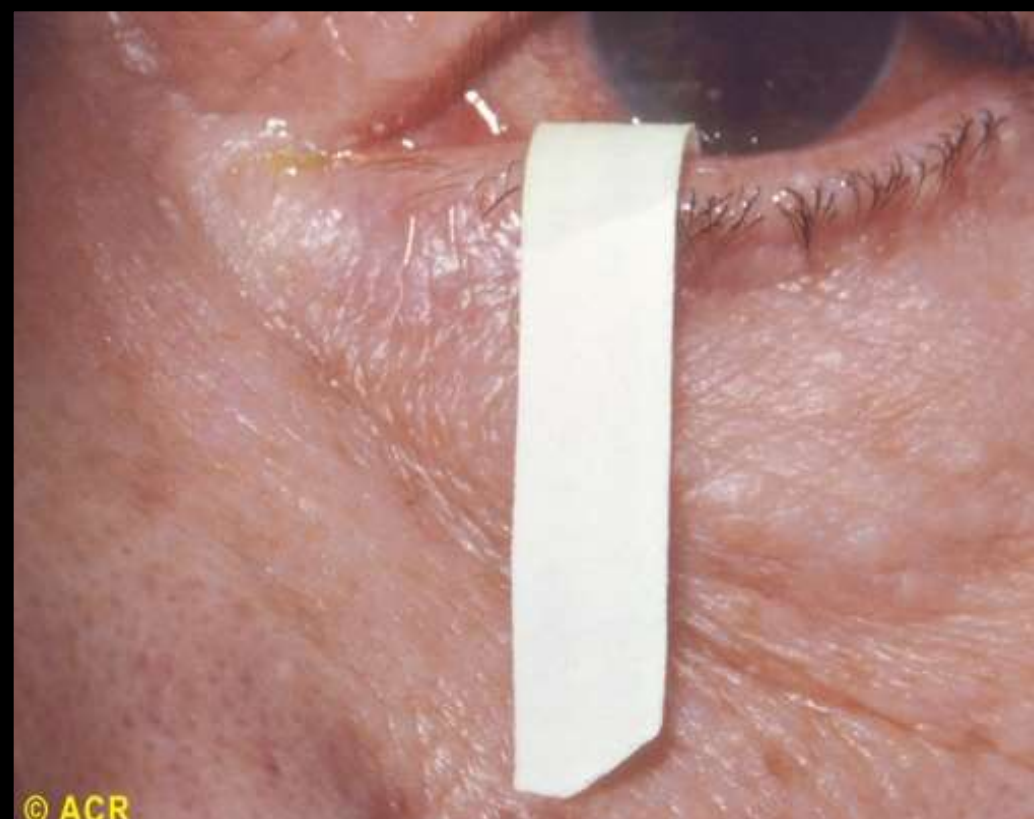
- Chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující exokrinní žlázy (slinné, slzné, potní, slizniční, slinivka)
- Chronická lymfocytární infiltrace – porucha sekrece
- „suchý syndrom“
- etiologie neznámá (geny, viry)
- Primární a sekundární (RA, SLE, PM/DM, SSc)
- Variabilní výskyt mimožlázových projevů

Epidemiologie

- prevalence 3,9 / 100 000
- 1/2 případů sekundární forma
- Mezi 40 – 60. rokem
- 9 x častěji ženy
- Mnoho mírnějších forem uniká diagnostice

Klinické projevy

- Bolesti kloubů a svalů, artritidy 60-70 %
- Kožní projevy (suchost, vaskulitida, purpura) 5-10 %
- GI projevy (poruchy hybnosti jícnu, pankreatitida, hepatitida) 25-60 %
- Autoimunitní thyreoiditida 35-40 %
- Zvětšení lymfatických uzlin, sleziny 15-20 %
- Neurologické projevy (periferní a centrální neuropatie, postižení CNS, deprese, anxieta) 22-76 %
- Plicní projevy (insterticiální plicní choroba) 10-20 %
- Renální projevy (TIN, renální tubulární acidóza) 5-10 %
- Lymfom 5-8 %



Revidovaná mezinárodní klasifikační kritéria pro SS

- I. oční postižení
- II. xerostomie
- III. objektivní průkaz suché konjunktivitidy
- IV. histopatologický nálezn biopsie drobné slinné žlázy
- V. objektivní průkaz postižení slinných žláz
- VI. autoprotilátky

Primární SS (bez asociovaného onemocnění)

- a) Přítomnost 4 ze 6 kritérií, pokud je pozitivní IV,VI
- b) Přítomnost 3 ze 4 (III,IV,V,IV)

Sekundární SS (s potenciálně asociovaným onemocněním)

Přítomnost I, II a některého z III,IV,V

Autoprotilátky

- Pozitivita ANA, RF, orgánově specifických APL
- Anti-SSA/Ro 60 – 80 %
- Anti-SSB/La 50 – 84 %
- Pozitivita Ro/LA mladší věk, dlouhodobý průběh, komplikace (splenomegalie, lymfadenopatie, vaskulitida) u pSjS
- Pozitivita Ro extragladnulární manifestace – vaskulitida, neurologické projevy, cytopenie, hyper Ig
- Pozitivita La – leukopenie, vaskulitida, dysfunkce slinných žláz

Systemová sklerodermie

- Chronické autoimunitní onemocnění
 - nadměrná produkce vaziva v kůži a vnitřních orgánech (trávicím traktu, ledvinách a plicích, srdci)
 - remodelace všech tří vrstev cévní stěny arteriol a malých arterií (proliferace, sklerotizace), úbytek kapilár
 - etiologie neznámá
-
- genetické faktory (HLA-DR, BANK1, PTPN22, STAT4, IRF5.)
 - zevní faktory (křemík a jeho sloučeniny, halogenovodíky, organická rozpouštědla, léky (bleomycin, L-5-tryptofan))

Epidemiologie

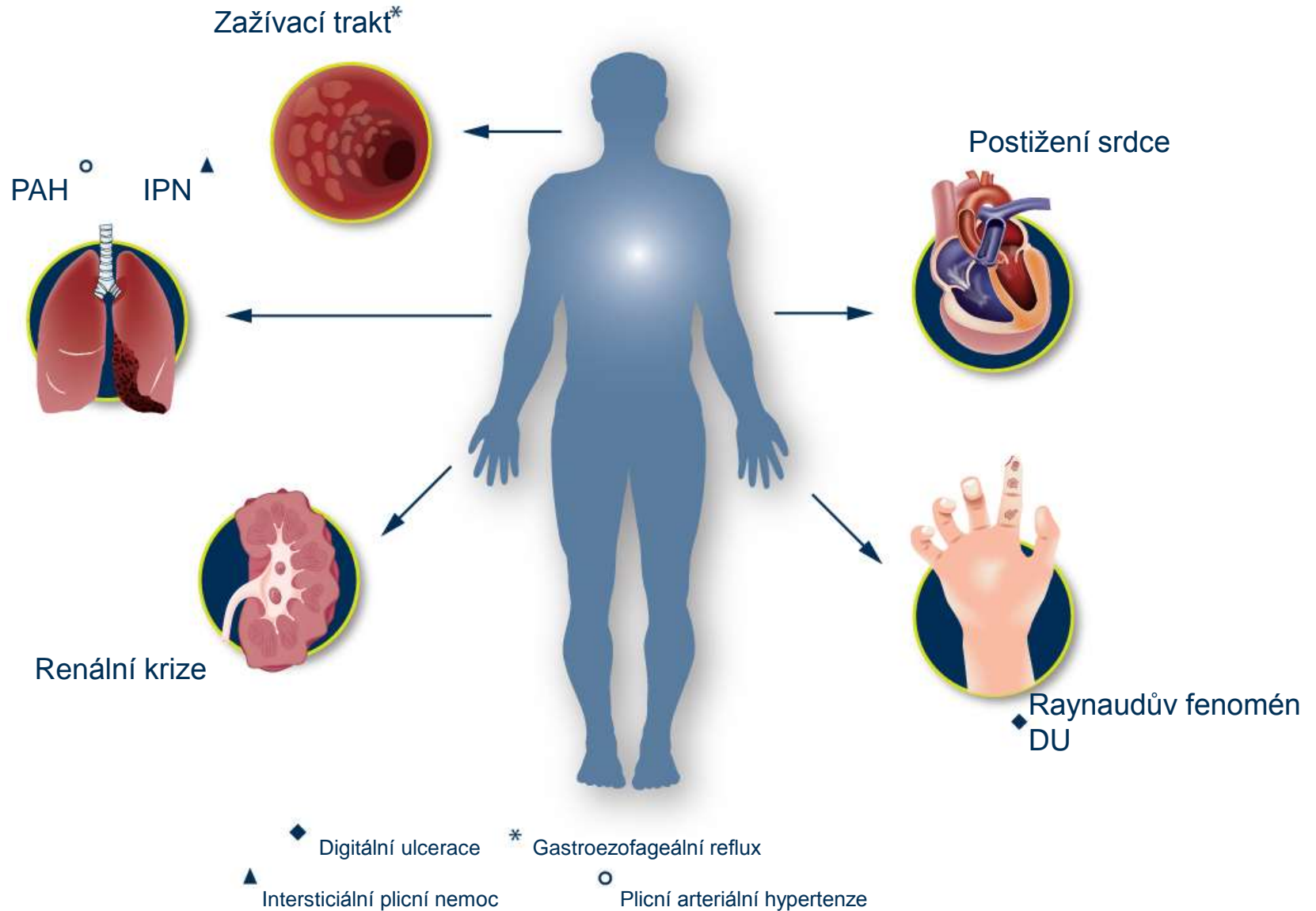
- incidence 3 - 19/milion
- **prevalence** 120 – 250/milion
- celosvětově cca 2,5 milionu
- ženy 3 – 8 x častěji
- věk 15 - 49 let, obvykle ve středním věku



Autoprotilátky

autoprotilátka	prevalence	klinický projev
anti-DNA topoizomeráza I (anti-Scl70)	26 %	dSSc, plicní fibróza, srdce, progrese kožního postižení
anti-centromerové protilátky (ACA)	22 %	ISSc, PAH
anti-RNA polymeráza I/II	8%	dSSc, ledviny
anti-Th/To	2,4 %	ISSc, plicní fibróza, kalcinoza
anti-PM/Scl	0,04 %	překryvný syndrom PM/SSc, myositida, kalcinosa

Klinické projevy



Raynaudův fenomén

- 96 % pacientů
- předchází vývoji SSc
 - 2 roky dSSc
 - 5 let ISSc



Klasifikace SSc

1. Difuzní kožní sklerodermie

2. Limitovaná kožní sklerodermie

- sklerodakrylie
- akroskleróza
- CREST syndrom

3. SSc bez sklerózy kůže

4. Překryvné syndromy



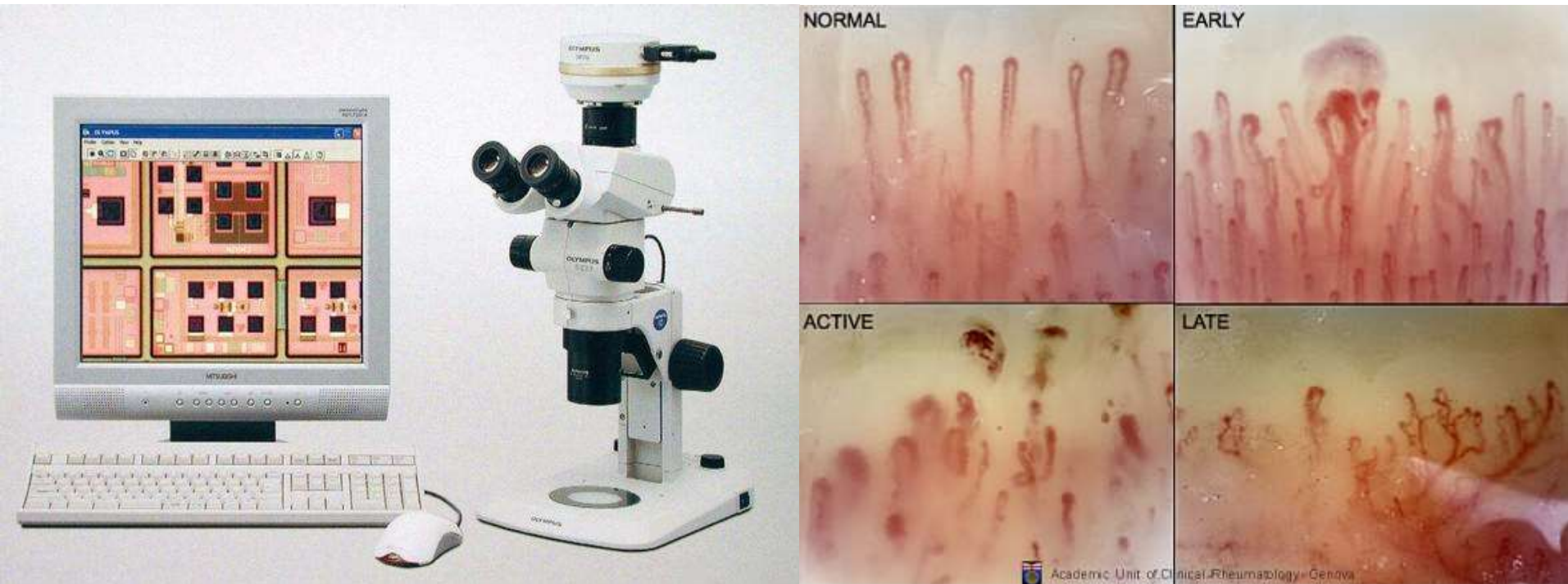
Diagnostika časně SSc



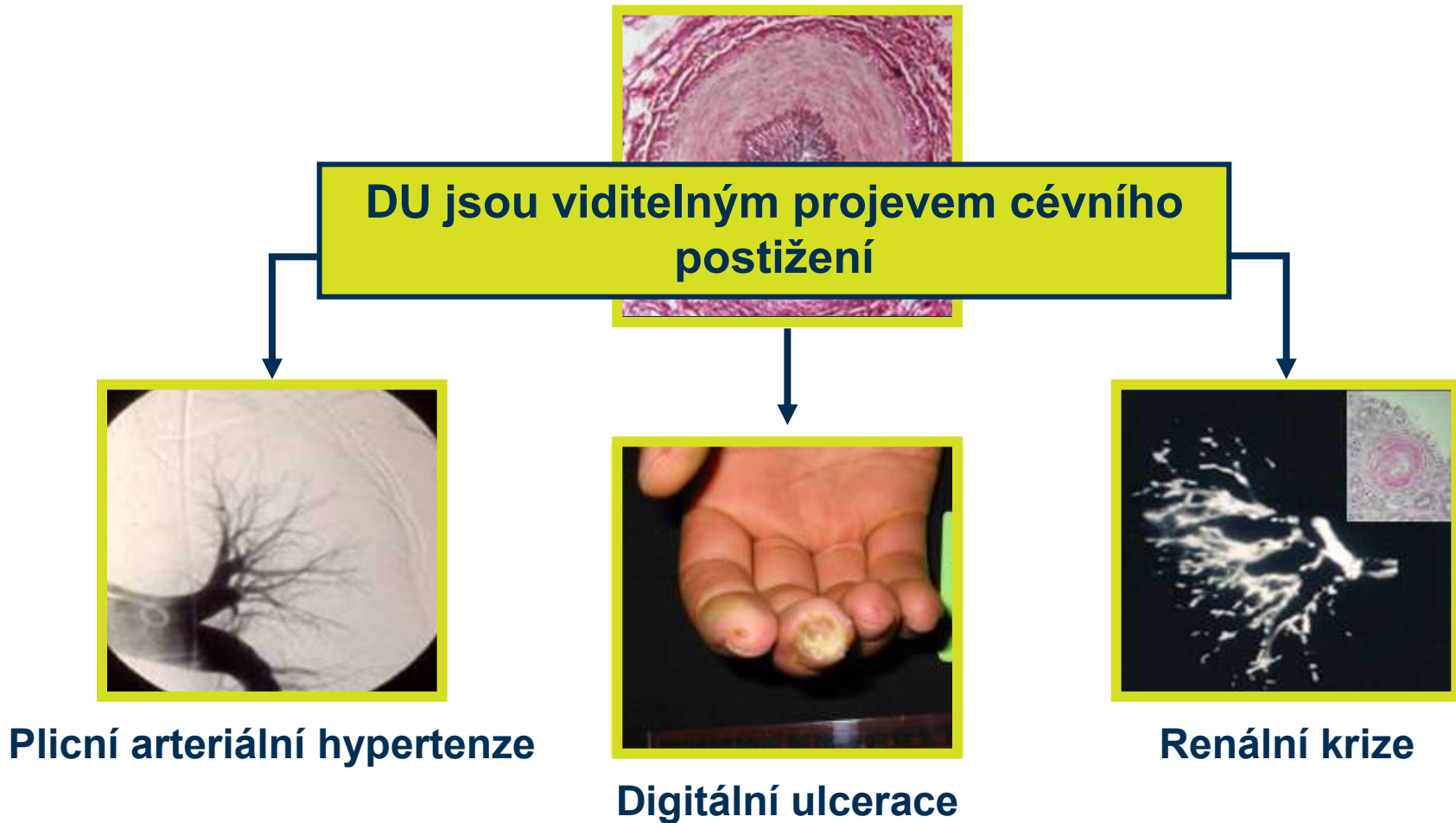
- Raynaudův fenomén
- otok prstů (puffy fingers)
- autoprotilátky (ANA, ACA, anti-Scl70)
- Videokapilaroskopie nehtových valů

70 % pacientů vyvine do 10 roků SSc !!!

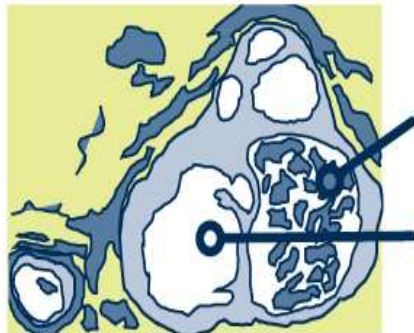
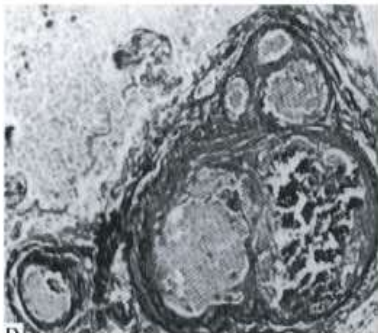
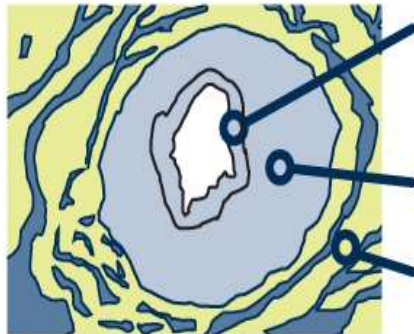
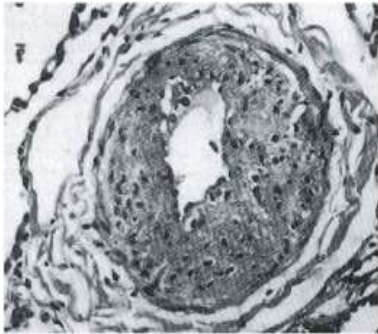
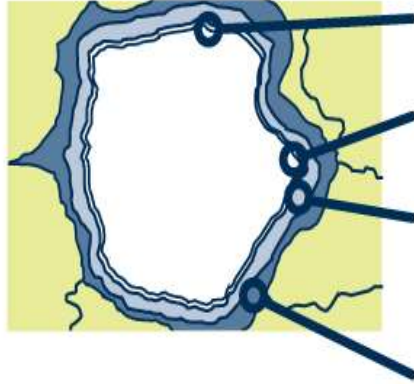
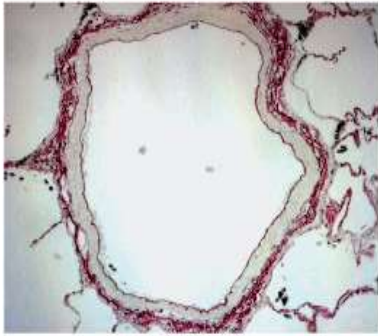
Videokapilaroskopie nehtových valů



Cévní postižení - dominující projev SSc



Cévní postižení – patogeneze



Vývoj digitálních ulcerací



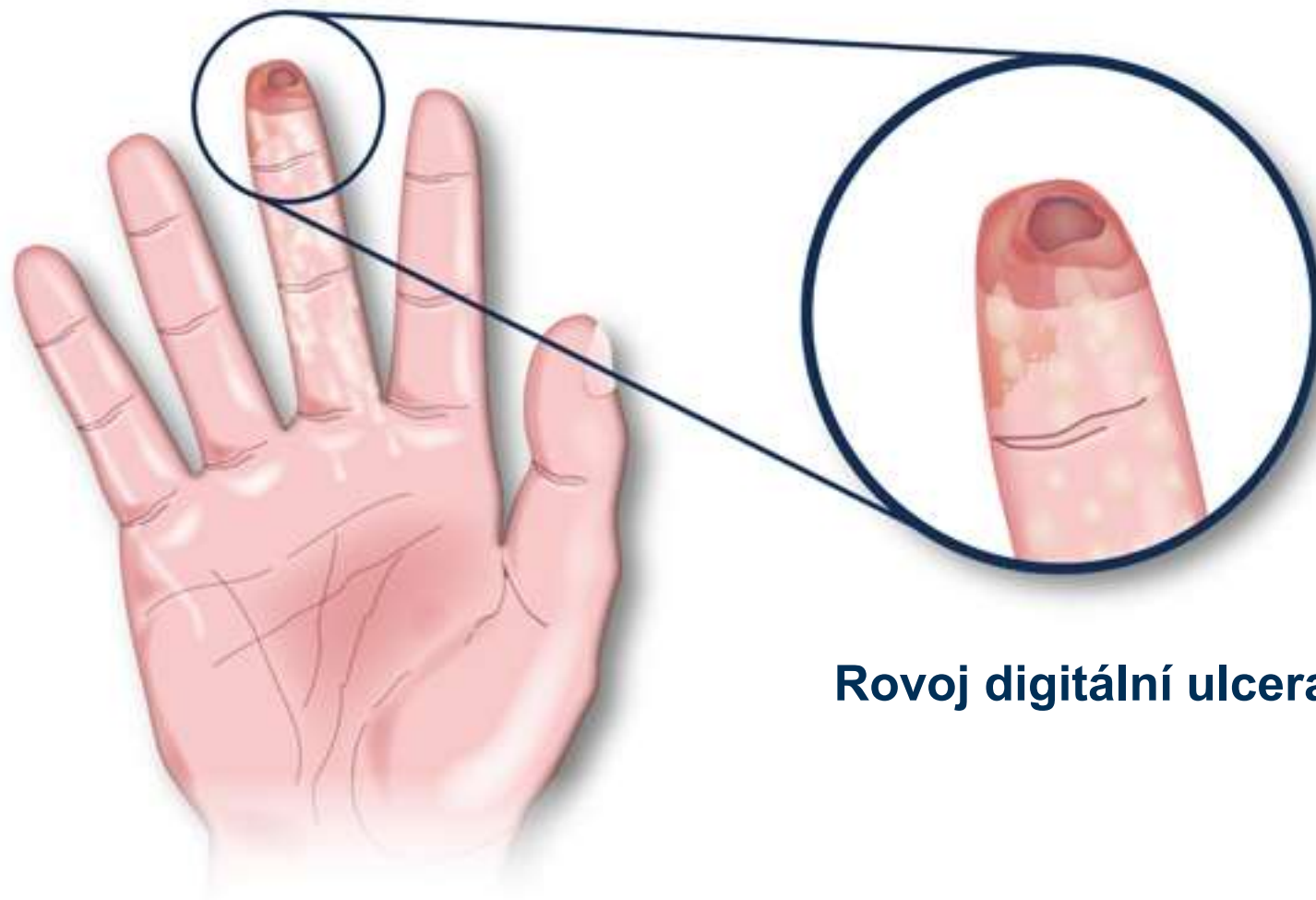
**Normální ruka
s normálním krevním
oběhem**

Vývoj digitálních ulcerací



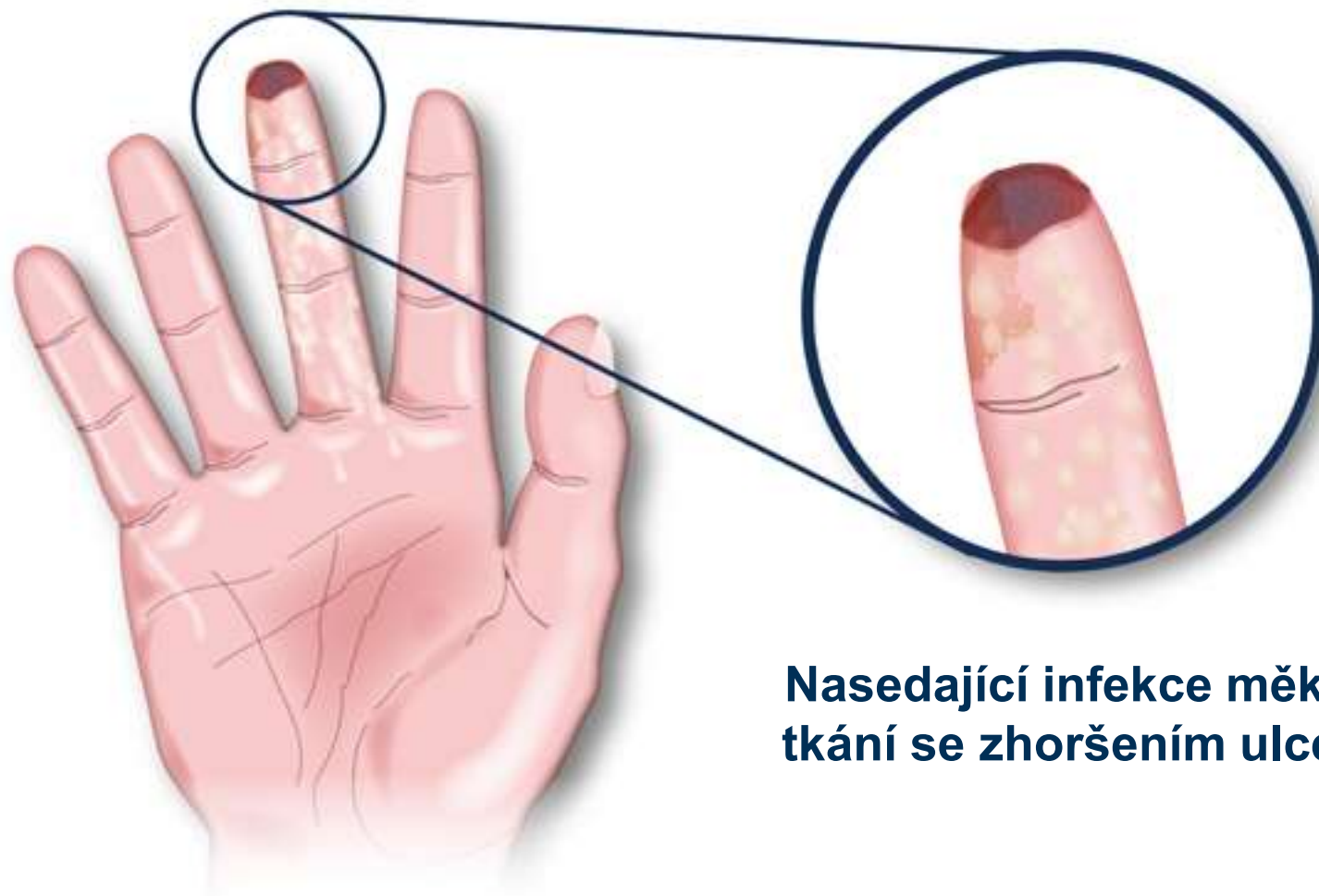
**Bledost a cyanóza prstů rukou
jako příznak Raynaudova
fenomenu**

Vývoj digitálních ulcerací



Rovoj digitální ulcerace

Vývoj digitálních ulcerací



Nasedající infekce měkkých tkání se zhoršením ulcerace

Vývoj digitálních ulcerací



**Ztráta měkkých tkání
a postižení dalších prstů**

Vývoj digitálních ulcerací



Zhojení, trvalý defekt měkkých tkání, změna tvaru bříška prstu



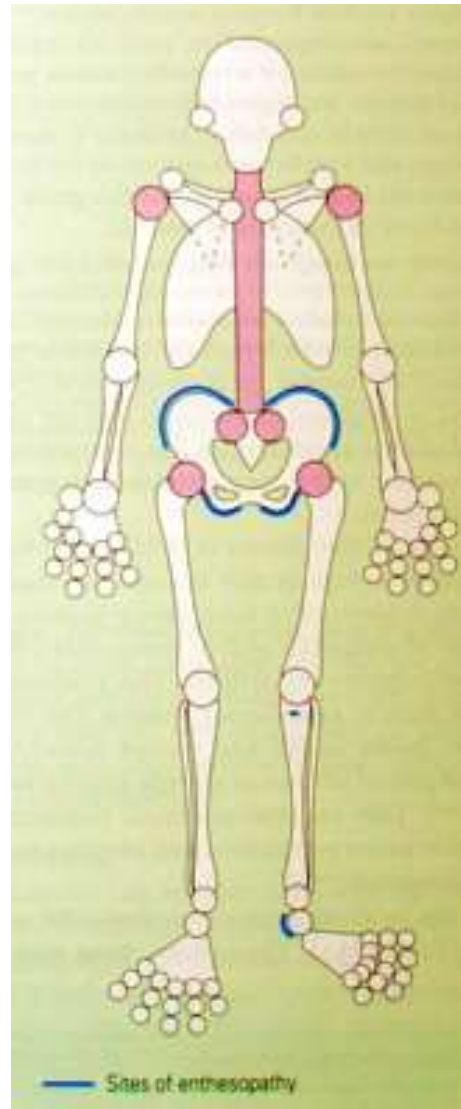
Smíšené onemocnění pojiva (MCTD)

- Autoimunitní onemocnění s rysy SLE, SSc a PM
- Nespecifické příznaky, artritidy, polymyozitida, Raynaudův fenomén, plicní fibróza, PH
- Ženy 16 x častěji
- Prevalence neznámá
- anti-U1-RNP
- RF 70 %
- anti-dsDNA 20-50 %

Spondyloartritidy

Obečná charakteristika spondyloartritid

- Kombinace zánětlivého postižení kloubů (artritida) a páteře (spondylitida, sakroiliitida)
- Entezitida, daktylitida
- Mimokloubní postižení (psoriáza, uveitida, střevní zánět)
- RF neg. (seronegativita)
- Účast infekce v patogenezi
- Asociace s **HLA-B27**



Spondyloartritidy (SpA)

Juvenilní SpA

Nediferencovaná
SpA



Reaktivní
artritida



Ankylozující
spondylitida



Akutní
přední
uveitida



Psoriatická
artritida

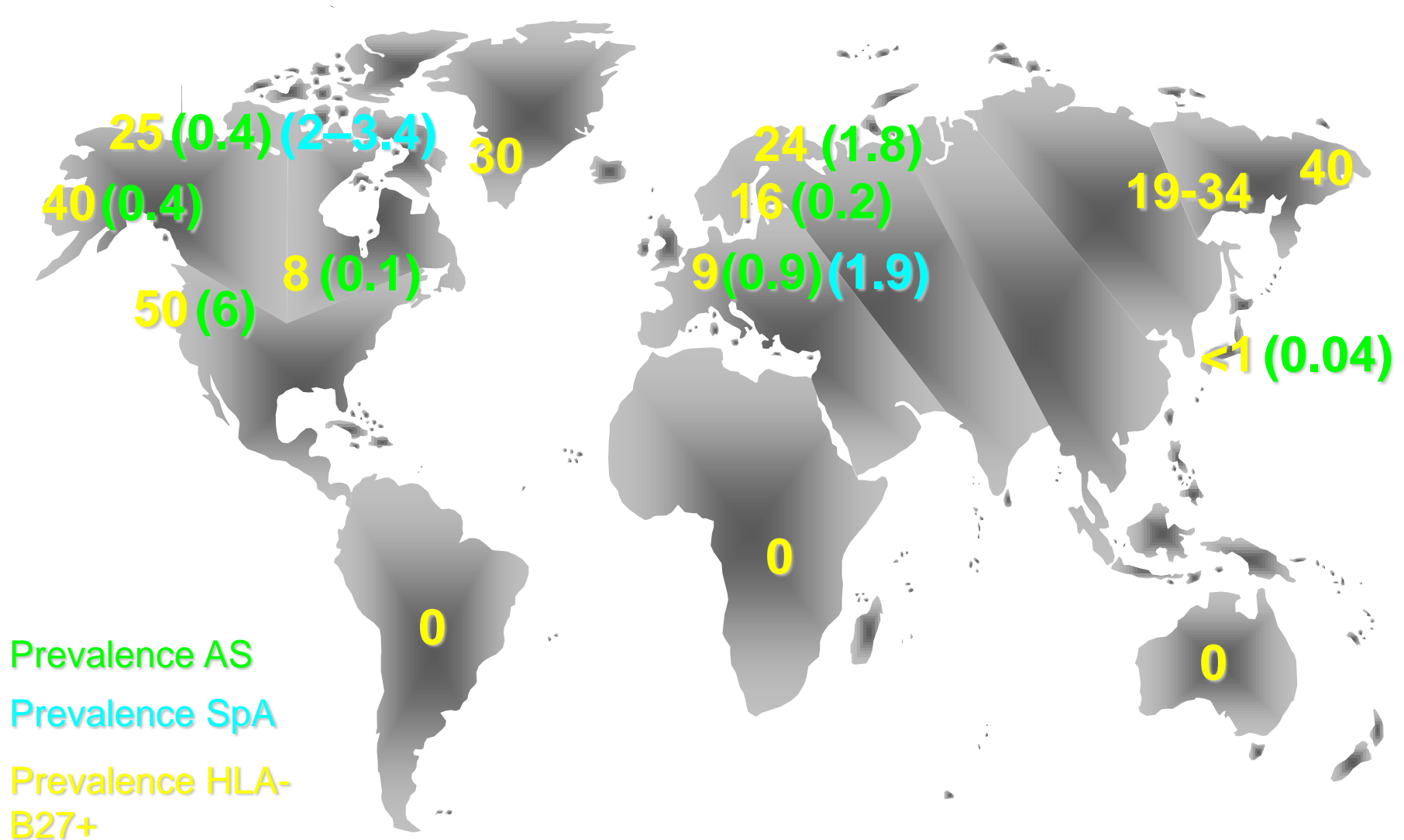
Artritidy asociované
se střevními záněty



Spondyloartritidy a HLA-B27

Onemocnění	Prevalence
AS	Až 97 %
ReA	40 – 80 %
Juvenilní SpA	70 %
Enteropatická SpA	35 – 75 %
PsA	40 – 50 %
Nediferencovaná SpA	70 %
Akutní přední uveitida	50 %

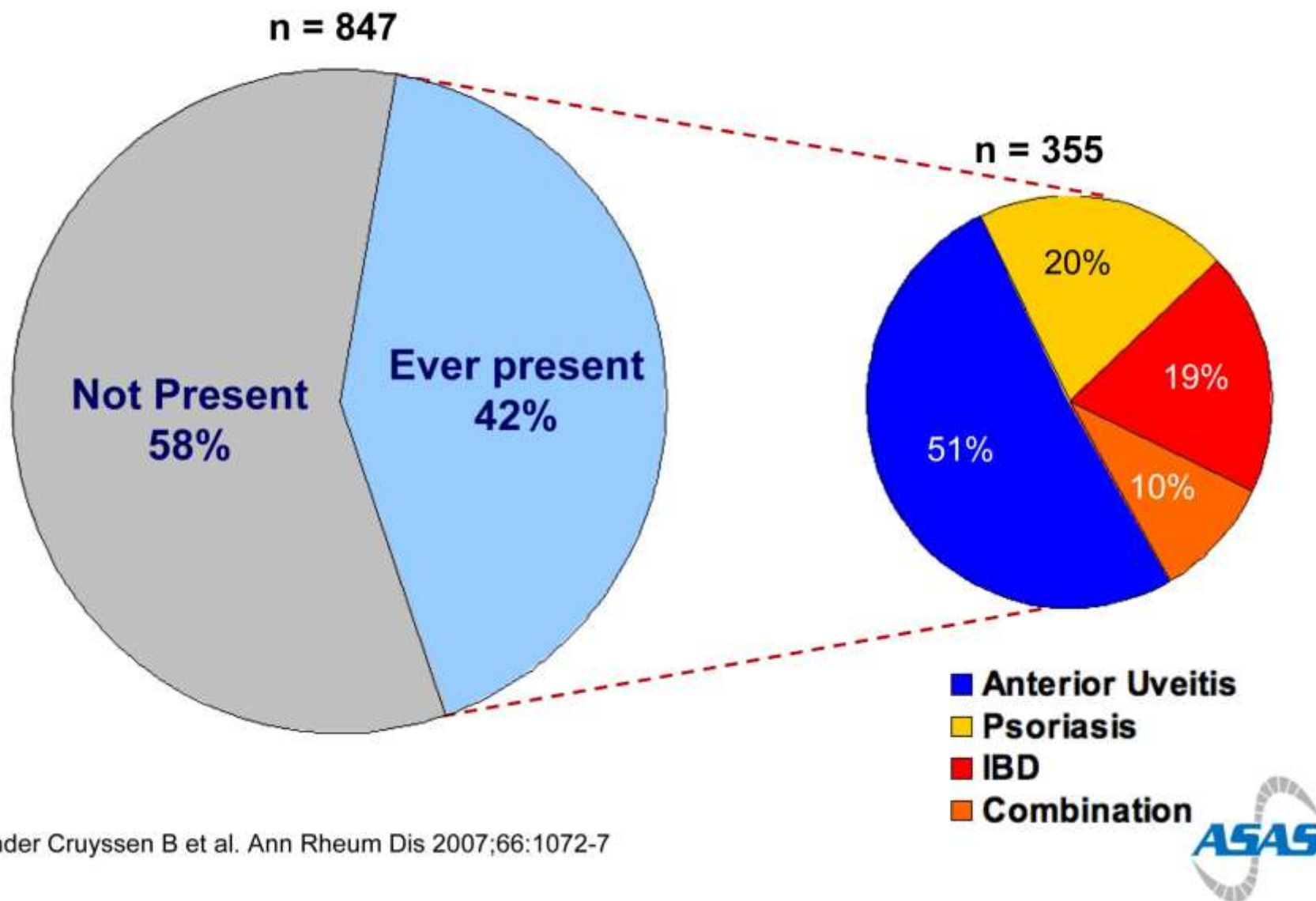
Prevalence HLA-B27 v populaci



Khan MA. *Current Opin Rheumatol* 1995;7:263-69

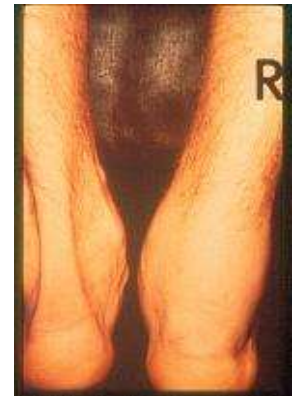
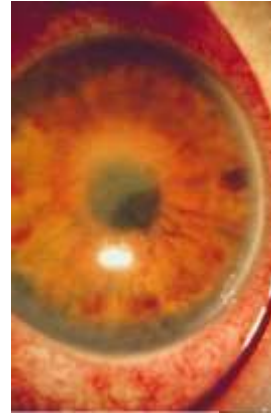
Khan MA. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907

Extraskeletální projevy AS



Periferní manifestace SpA

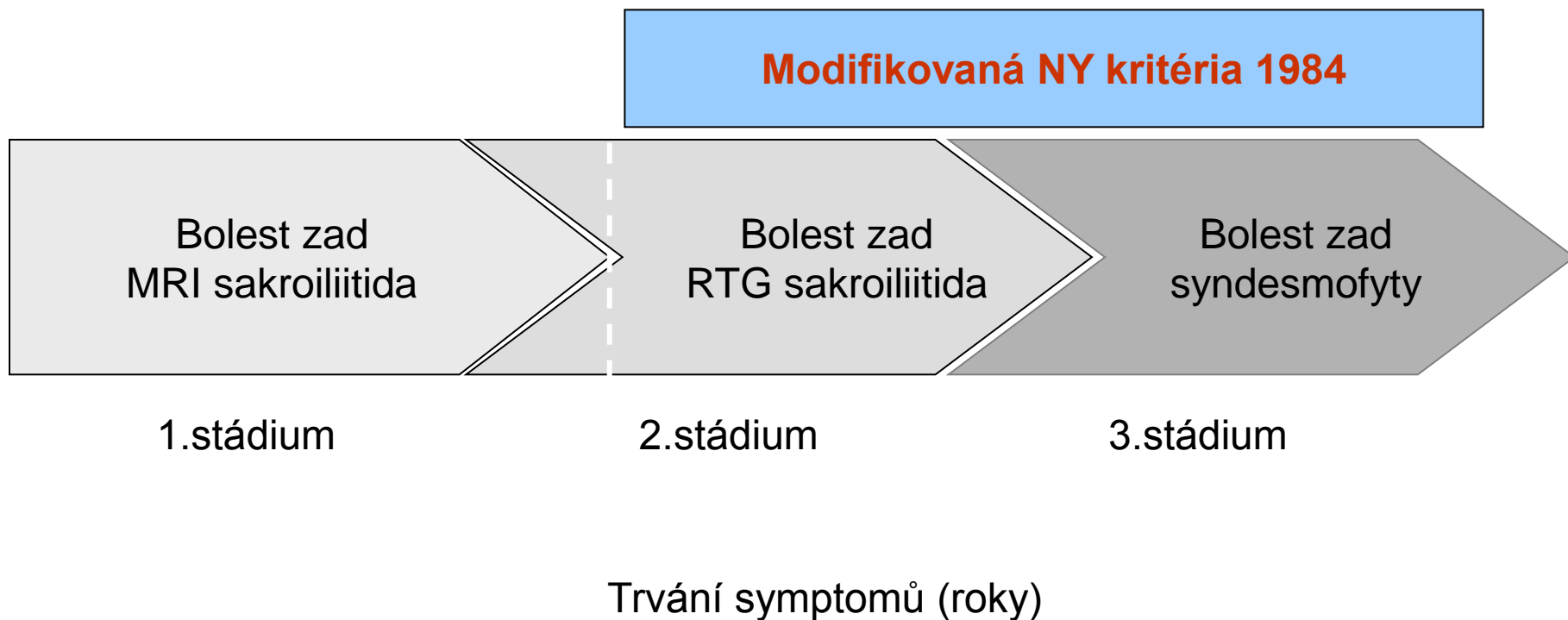
- Artritida
- Entezitida
- Daktylitida
- Uveitida
- Psoriáza
- IBD
- Kardiální a plicní postižení



Axiální spondyloartritida

Nr-AxSpA

Ankylozující spondylitida



Nový koncept spondyloartritid

Non- radiographic
axial SpA

Ankylozující spondylitida



**Preferenčně axiální
SpA**

Reaktivní artritida

Psoriatická artritida

Artritida asociovaná s IBD

Nediferencovaná SpA



**Preferenčně periferní
SpA**

ASAS klasifikační kritéria axSpA

U pacientů s ≥ 3 měsíční bolestí zad mladších 45 let na začátku obtíží

Sakroiliitida
+
 ≥ 1 příznak SpA

HLA-B27
+
 ≥ 2 příznaky SpA

Klinické příznaky SpA

- Zánětlivá bolest zad
- Artritida
- Entezitida (paty)
- Uveitida
- Daktylitida
- Psoriáza
- Crohn / kolitida
- Dobrá odpověď na NSA
- Rodinná anamnéza SpA
- HLA-B27
- \uparrow CRP

Sakroiliitida zobrazovacími metodami

- aktivní (akutní) zánět na MRI vysoce suspektní ze SI-tídy asociované se SpA
- definitivní RTG sakroiliitida podle modif. NY kritérií

N = 649 pacientů s bolestí zad

Senzitivita 82.9%, specificita 84.4%

Zobraz.metoty - senzitivita 66.2%, specificita 97.3%

Zánětlivá bolest zad podle expertů ASAS

- Věk na počátku < 40 let
- Pozvolný začátek
- Zlepšení po rozcvičení
- Žádné zlepšení v klidu
- Bolest v noci (zlepšení po opuštění lůžka)

Senzitivita 79.6%,
Specificita 72.4%

≥ 4 z 5 kritérií

ASAS Classification Criteria for Peripheral Spondyloarthritis (SpA)

**Arthritis or enthesitis or dactylitis
plus**

≥ 1 SpA feature

- uveitis
- psoriasis
- Crohn's/colitis
- preceding infection
- HLA-B27
- sacroiliitis on imaging

OR

≥ 2 other SpA features

- arthritis
- enthesitis
- dactylitis
- inflammatory back pain (ever)
- family history for SpA

Sensitivity: 77.8%, Specificity: 82.2%; n=266

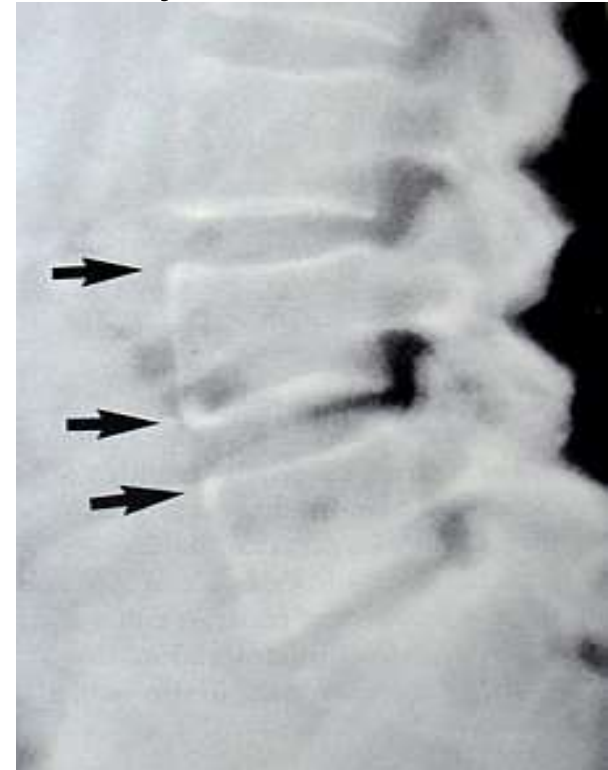
Ankylozující spondylitida (AS)

- **Epidemiologie**

- Prevalence 0,1 - 1,4 %
- Poměr muži : ženy 2 - 3 :1
- Nejčastější vznik 17 - 35 let, začátek po 35 roce vzácný
- Zpoždění dg. 5 - 9 let

- **Etiologie a patogeneze**

- infekce
- 60 % pacientů s SpA má zánětlivé střevní léze
- převaha CD8+ lymfocytů
- asociace s HLA B 27, HLA B 60
- familiární výskyt (20 x vyšší riziko u přímých příbuzných)
- primární léze (entezitida, spondylitis anterior)



Modif. NY kritéria AS (1984)

- **Klinická kritéria**
 - zánětlivá bolest zad
 - omezená hybnost bederní páteře ve frontální a sagitální rovině
 - omezená expanze hrudníku
- **RTG kritérium**
 - Sakroiliitida stadia ≥ 2 oboustranně nebo 3-4 jednostranně

Definitivní diagnóza AS:

RTG kritérium + alespoň 1 klinické kritérium

Klinické vyšetření

BASMI (Bath AS Metrology Index)

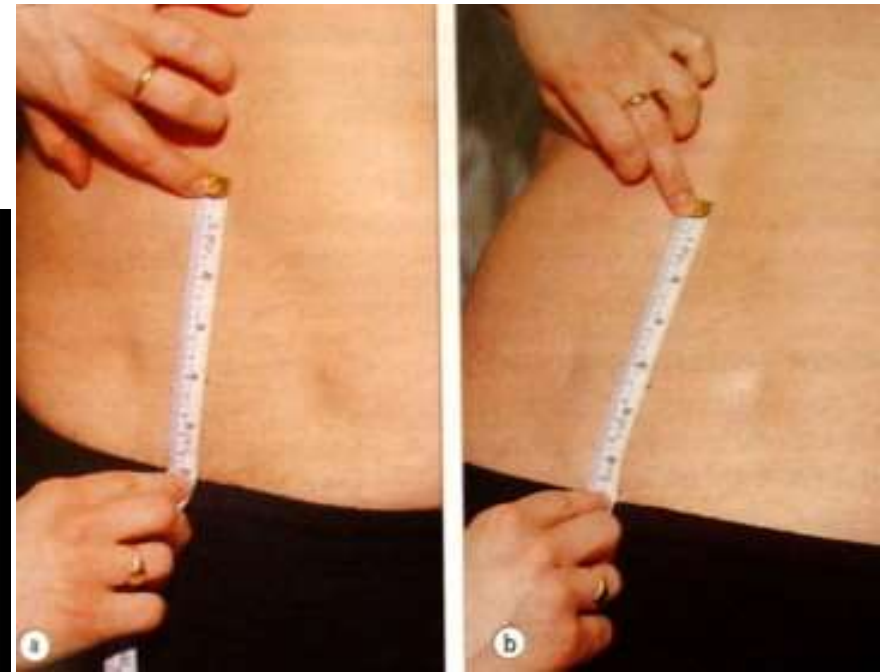
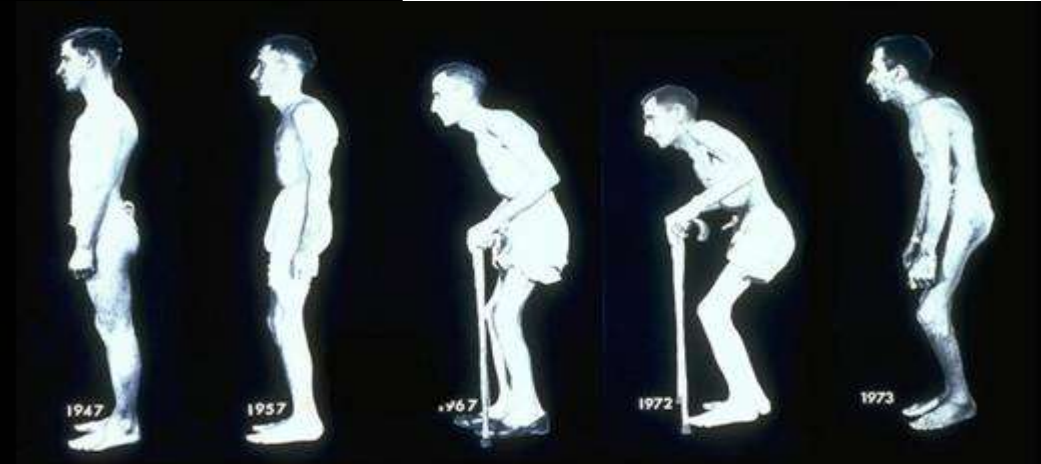
- Lateroflexe páteře
- Schoberova distance
- Tragus-zed'
- Intermaleolární vzdálenost
- Rotace C páteře

Espanze hrudníku

MASES (Maastricht AS Enthesitis score)

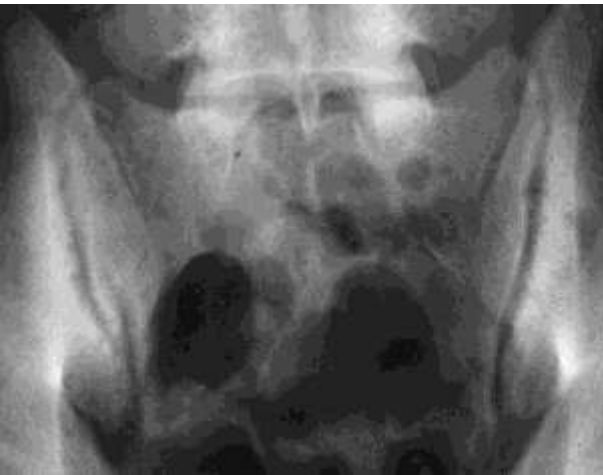
Kloubní nález

Daktylitida



Diagnostika AS

- Zobrazovací metody
- RTG
- MRI
- USG
- CT





Terapie AS

- **Nefarmakologická** (režimová opatření, nácvik vzpřímeného držení těla, cvičení, fyzikální terapie)
- **Balneoterapie**
- **Farmakologická**
 - NSAIDs, analgetika
 - Glukokortikoidy (intraartikulární, intralezionální)
 - sDMARDs (sulfasalazin)
 - bDMARDs (anti-TNF alfa)
- **Chirurgická léčba**



Psoriatická artritida

- Artritida spojená s psoriázou
- Prevalence PsA 0,1 %
- Prevalence Ps 1 – 3 %
- Prevalence artritidy u psoriazy 5 - 8 %
- **Klasifikace PsA dle Molla a Wrighta, 1973**
 - postižení DIP
 - Mutilující forma
 - Asymetrická oligoartritida
 - Symetrická polyartritida
 - axiální forma

Ps před PsA 75 %

Současně 11 - 15 %

PsA před Ps 10 – 20 %



KLASIFIKAČNÍ KRITÉRIA PRO PSA (CASPAR)

- ≥ 3 bodů z následujících charakteristik (Senzitivita 98,7 % specificita 91,4 %)
- Průkaz **psoriázy (2 body)**, OA nebo RA psoriázy (**1 bod**)
 - Typické **postižení nehtů** psoriázou zahrnující onycholýzu, dolíčkování a hyperkeratózu pozorované lékařem (**1 bod**)
 - **Nepřítomnost revmatoidního faktoru (1 bod)**
 - Průkaz **daktylitidy** nebo anamnéza daktylitidy pozorované revmatologem (**1 bod**)
 - **RTG nález juxtaartikulární kostní novotvorba** (mimo osteofyty) na RTG snímku rukou nebo nohou (**1 bod**)

Diagnostika PsA

- **Anamnéza**
- **Klinické vyšetření**
- **Laboratorní** (FW (50 %), CRP, KM, ANA, anti-CCP (7 %), HLA Cw6, B13,17, 38, 39, 27, MICA cytomorfologie synoviální tekutiny – zánětlivý typ)
- **Zobrazovací metody** (RTG, USG, CT, MRI)



Psoriatická artritida - terapie

- **Nefarmakologická** (režimová opatření, nácvik vzpřímeného držení těla, cvičení, fyzikální terapie)
- **Balneoterapie**
- **Farmakologická**
 - NSAIDs, analgetika
 - Glukokortikoidy (intraartikulární, intralezionální)
 - sDMARDs (Metotrexát, Leflunomid, Cyklosporin A, Sulfasalazin)
 - bDMARDs (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, Certolizumab pegol)
- **Chirurgická léčba**

Reaktivní artritida

- Artritida imunologický podmíněná, vznikající v návaznosti na vzdálenou infekci organismu (gastrointestinální, urogenitální, respirační, kožněslizniční)
- Asociace s *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*, *typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*
- Mimokloubní projevy
 - kožní a slizniční (keratoderma blenorrhagicum, circinátní balanitida)



Reaktivní artritida

- Postižení oka (uveitida, konjunktivitida)
- Gastrointestinální (bolest, průjmy, nauzea, zvracení)
- Kardiální (karditida)
- Renální (proteinurie, mikrohematurie, IgA nefropatie)



Terapie

- Antibiotika
- NSA
- DMARDs (Sulfasalazin, metotrexát)
- Glukokortikoidy (celkově, intraartikulárně)

Osteoartroza

Definice a epidemiologie OA

- Převážně degenerativní kloubní onemocnění spojené s destrukcí kloubní chrupavky a reparačními snahami organismu v podobě osteosklerozy a tvorby osteofytů
- Výskyt narůstá s věkem
- Postihuje především váhonosné klouby a drobné klouby rukou a nohou
- Častěji postihuje některé klouby (ruce, kolena, kyčle) než jiné loket, zápěstí, hlezno)
- Heterogenní onemocnění
- Prevalence 12,1 % , nad 65 let > 50 % , nad 75 let > 80 %
- Incidence OA rukou 100/100 tis., kyčle 88/100 tis., kolena 240/100 tis.
- Primární (Idiopatická)
- Sekundární
 - metabolické choroby (dna, chondrokalciinóza, ochronóza, hemochromatóza)
 - anatomické (kongenitální dysplazie kyčle, hypermobilita)
 - traumatické (traumata, operace)
 - zánětlivé (RA, septická artritida)

Rizikové faktory OA

- **Systémové**
 - Dědičnost (OA dr.kl. Rukou u žen)
 - Obezita (gonartroza)
 - Hypermobilita
 - DM
 - Hypertenze
 - hyperurikemie
- **Lokální**
 - Trauma
 - Tvar kloubu (kongenitální dysplázie)
 - Sport (kontaktní sporty)
 - Profese (kolena u horníků, dokařských dělníků, kyčle u pracovníků v zemědělství)

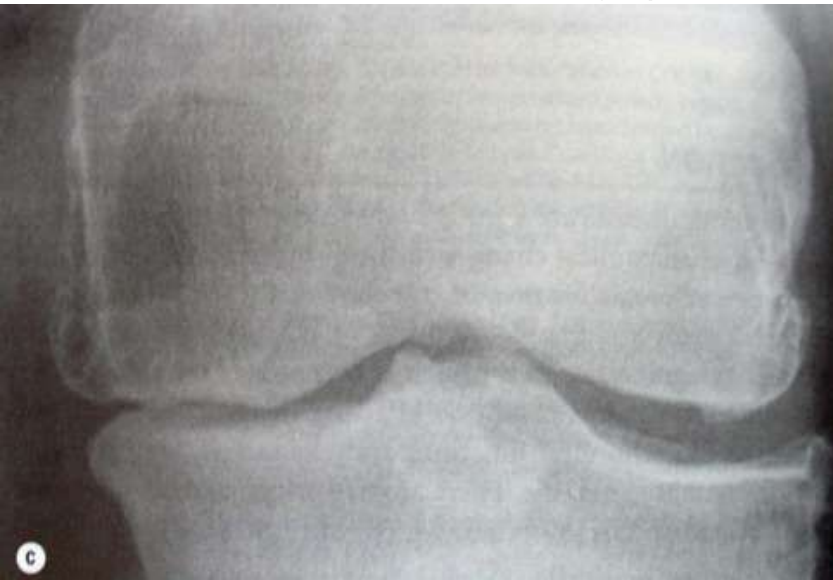
Manifestace OA

- **Subjektivní příznaky**
 - Bolest námahová, startovací
 - Ztuhlost do 30 min
 - Ztráta hybnosti
 - Instabilita kloubu
 - Ztráta funkce a handicap
- **Objektivní**
 - Zhrubění kloubní kresby a drásoty
 - Otok měkkých tkání a výpotek
 - Deformity
 - Omezení pasivní hybnosti



Diagnostika OA

- Anamnéza
- Klinické vyšetření
- Laboratorní (cytomorfologie a mikroskopie synoviální tekutiny)
- Biochemické markery degradace chrupavky (COMP – cartilage oligomeric protein)
- Zobrazovací metody (RTG, USG, MRI, scinti ^{99m}Tc metylenbisfosfonát)



Terapie OA

- **Nefarmakologická** (edukace, režimová opatření, RHB, ergoterapie, fyzikální terapie)
- **Farmakologická**
 - symptomatická s krátkodobým účinkem (Analgetika, NSAIDs, i.a. glukokortikoidy)
 - symptomatická s dlouhodobým a perspektivně strukturu modifikujícím účinkem (DMOADs) (chondroitin sulfát, glukosamin sulfát, k. hyaluronová, diacerhein)
- **Chirurgická**
 - ochrana kloubního povrchu (abraze, laváž, debridement)
 - osteotomie
 - náhrady kloubů

Děkuji za pozornost