Karel IV. náhle onemocněl v říjnu 1350. Tehdy mu bylo čtyřiatřicet let. Šlo o vážné onemocnění. Král musel upustit od svých cest a zůstal v Praze po dobu téměř půl roku. V lednu 1351 zajíždí sice na Bezděz a do Žitavy, ale cesty do jižního Německa se musí vzdát. S obtížemi se vypraví v dubnu 1351 do Budějovic k diplomatické schůzce s rakouským vévodou Albrechtem. Císařova nemoc vzbudila neklid jak u papežského dvora v Avignonu, tak v Německu, kde se již v únoru 1351 radí arcibiskup Gerlach z Mohuče s rýnským falckrabětem Rudolfem o opatřeních v případě Karlovy smrti. O podobných opatřeních se radila švábská města dokonce již v listopadu 1350. Sám Karel si byl vědom vážnosti svého onemocnění; píše svému prastrýci, trevírskému arcibiskupovi Balduinovi, a předává mu řízení některých říšských záležitostí.

V čem záleželo toto vážné a život ohrožující onemocnění? Bylo to ochrnutí všech čtyř končetin, jak se dovídáme ze současné kroniky Jindřicha Tauba ze Selbachu. Jiný kronikář, pokračovatel Matyáše Neunburského, je označuje za „zvlášť těžkou a trvalou bezmocnost“ a oba prameny se podivují, že došlo později k uzdravení. Ochrnutí vymizelo asi v srpnu 1351, takže nemoc trvala deset měsíců.

Šlo tedy o náhle vzniklou tetraparézu či tetraplegii, to znamená obrnu všech čtyř končetin, jež měla zprvu hrozivý průběh, ale po necelém roce došlo k úplné úpravě. Etiologicky (vzhledem k povaze nemoci) soudili soudobí kronikáři ve smyslu tehdejších představ skoro vesměs, že šlo o otravu. Pokračovatel Matyáše Neunburského obviňuje z pokusu o otravu krále českou šlechtu, které král zabavoval statky korunou dříve zastavené. Matteo Vilani se podivuje, že nebyl nikdo trestán, a domnívá se proto, že původkyní byla královna (Anna Falcká); aby si udržela královu náklonnost, dala mu prý nápoj lásky, po němž král těžce onemocněl. Verunsky zase udává, že v jižním Německu pokládali za strůjce otravy králova bratra Jana Jindřicha.

Takový etiologický výklad byl zcela v duchu doby, v níž travičství bylo jedním z nejoblíbenějších prostředků, jak se zbavit nepohodlného protivníka. Mimoto už byl Karel devatenáct let předtím v Pavii doopravdy málem otráven. Když se tehdy, na hod velikonoční, jak vzpomíná ve svém životopise, vrátil z bohoslužeb, zjistil, že jeho „čeleď upadla v nemoc a zvláště ti, kdož před obědem jedli… Já pak sedě za stolem,“ vzpomíná dál Karel, který ráno nic nejedl, „nechtěl jsem jíst a všichni jsme byli polekáni. A tak hledě uzřel jsem člověka krásného a křepkého, jehož jsem neznal, jenž chodil před stolen čině se němým. A maje na něho podezření, kázal jsem ho zajmouti. A on po mnohém mučení třetí den promluvil a vyznal, že sám v kuchyni do jídel jed namíchal z rozkazu a návodem Azza, náměstka hraběte milánského…“

Novodobí dějepisci se však k myšlence otravy jakožto původu Karlovy nemoci staví skepticky. A je třeba ji opravdu odmítnout nejen proto, že nebylo důvodu, aby byl v Čechách chystán úklad proti tak oblíbenému panovníkovi, ale zejména proto, že sama povaha nemoci mluví proti otravě. Nelze si představit jed známý ve čtrnáctém století, který by způsobil tetraplegii vlekoucí se po deset měsíců a končící potom úplnou úpravou.

Proto Šusta předpokládá polyartikulární dnu, pro niž je příznačný současný zánět několika kloubů.

Tato myšlenka je přijatelná potud, že Karel IV. dnou skutečně trpěl. V Grandes Chroniques de France, napsaných asi kolem roku 1380, je zpráva o oficiální Karlově návštěvě ve Francii v lednu 1378. Vypráví o této události formou reportáže a zdá se, že dosti přesně. Jako její autor se uvádí Pierre d´Agremont, kancléř francouzského krále Karla V. Dovídáme se z ní, že císař Karel IV., tehdy dvaašedesátiletý (a pouze několik měsíců před svou smrtí), nemohl občas pro bolesti chodit a musel být nošen na nosítkách. V pařížském Louvru byl přenášen v křesle. Někdy však, když bolesti povolily, mohl chodit docela dobře. Že příčinou těchto potíží byla dna, je pravděpodobné z jejich intermitence (přerušovanosti). Také Palacký se zmiňuje, že Karla IV. „trápívala podágra“. Definitivní důkaz nám však podává zpráva antropologa Jindřicha Tatiegky, který v roce 1928 prohlížel ostatky královy při otevření jeho hrobky. Našel nepochybné stopy onemocnění dnou na páteři i na dlouhých kostech.