

SYSTÉMOVÁ REVMAICKÁ ONEMOCNĚNÍ III. DÍL

prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

„Významné místo mezi systémovými revmatickými chorobami zaujímá chronická zánětlivá, postupně progredující a destruujiící polyartritida. Tato nemoc významně ovlivňuje pohybové schopnosti nemocných, a tak vytváří skupinu jedinců, u kterých dochází poměrně rychle k omezování jejich uplatnění nejen v pracovní činnosti, ale nakonec i v rodinném životě.“

Klíčová slova: revmatoidní artritida, výskyt, klinický obraz, léčení.

SYSTEMIC RHEUMATIC DISORDERS – PART III

As an introduction to this part: „The special place among connective tissue disorders is occupied by chronic inflammatory, gradually debilitating and destructive polyarthritis. This disease leads to significant deterioration in patients motion abilities, thus forms a group of patients, who may experience increasing difficulty with daily activities causing limitations in their occupation. Eventually, family life may be severely compromised as well.“

Key words: rheumatoid arthritis, prevalence, clinical features, treatment.

REVMATOIDNÍ ARTRITIDA (RA)

RA je chronické zánětlivé onemocnění, charakterizované převážně symetrickým poškozením všech kloubů v organismu zvl. končetinových. Současně s destruktivní polyartritidou dochází u většiny nemocných též k viscerálnímu poškození, které se nejčastěji projevuje zánětem na serózních blanách jako je pleura a perikard, dále aktivní vaskulitidou zvl. v plicní tkáni a na akrálních částech končetin, včetně tvorby podkožních uzlů. RA je onemocněním celkovým, o čemž svědčí též přítomnost zvýšené tvorby bílkovin akutní fáze a imunoglobulinů ve formě autoprotilátek spolu s výraznou infiltrací tkání zvl. synoviální imunokompetentními a zánětlivými buňkami.

Epidemiologie RA ukazuje, že je chorobou vyskytující se na celé světě. Její prevalence se pohybuje mezi 1,5–2 % a postihuje převážně ženy ve věku mezi 45–55 lety života. Je však i forma dětského věku, nazývaná **juvenilní chronická artritida**.

Původ nemoci není dosud znám. Prokázán je vliv dědičnosti i zevního prostředí zvláště infekce. V postiženém kloubu dochází k nahromadění zánětlivých buněk, které je doprovázeno novotvorbou cév v synoviální tkáni kloubního pouzdra. Takto vzniklá granulační tkáň zvaná **panus** přerůstá přes povrch chrupavky, rozrušuje její povrch a vniká do subchondrální kosti, kterou postupně destruuje. Tento zánětlivý mechanismus předchází i doprovází vysoká aktivita lymfocytů (Th 1 buněk), které produkují prozánětlivé působky-cytokiny spolu s aktivovanými makrofágy (např. nejvýznamnějším se jeví TNFalfa, dále INFgamma či IL-1,2 a další). Samotná účast autoprotilátek zvláště revmatoidních faktorů (RF) je stále nejasná.

Klinický obraz

Na počátku onemocnění vystupují do popředí projevy obecného charakteru, tj. **nespecifické**, jež zahrnují hlavně celkové známky změny stavu zdraví, jako je výrazná a nezvyklá únava, subfebrilní teploty zvl. v odpoledních hodinách, úbytek hmotnosti, nechutenství a celková nevěle. Toto období může trvat různě dlouho a vyvolávat podezření na různé celkové chorobné stavy. Teprve objevení se bolesti v jednom či více kloubech symetricky na obou horních končetinách, je-

jich otok a omezení pohybů lze řadit mezi **specifické** příznaky onemocnění.

Kloubní poškození

Onemocnění se tedy po různě dlouhém období nespecifických prodromálních příznaků začíná rozvíjet jako mnohočetné onemocnění kloubů. Na prvním místě jsou to drobné ruční klouby, které bývají postiženy symetricky na obou stranách a podle pořadí bývají nejprve bolestivé klouby metakarpofalangeální (MCP – až v 90 %), podobně klouby radiokarpální (RC – až v 80 %) a proximální interfalangeální (PIP – až v 60 %). Postupně pak následují i klouby na dolních končetinách (DK), nejprve metatarzofalangeální (MTP), pak kolenní, hlezenné, dále ramenní a loketní, u některých nemocných v pozdějších fázích i klouby čelistní. Nepoškozené zůstávají obvykle distální interfalangeální klouby rukou (DIP), což je též důležitým diferenciálně-diagnostickým znakem.

Otok kloubů je vyvolán výpotkem tj. zmnožením synoviální tekutiny v kloubní dutině, později při chronickém průběhu ztlustěním synoviální membrány i edematózním prosáknutím měkkých tkání kolem kloubní dutiny i v přilehlých šlachových pochvách-tendovaginitidy. Současným subjektivním pocitem nemocného je různě intenzivní bolest, od pohybové či tlakové až po spontánní klidovou. Velmi častým příznakem hned od počátku onemocnění je pocit parestézií v prstech rukou a tzv. ranní ztuhlost, která může přetrvávat až několik hodin. Tento příznak je výrazným projevem aktivity choroby spolu se slabostí interoseálních svalů ruky, jež je měřitelná hodnocením síly stisku ruky (grip test).

Dlouhodobě probíhající zánět těchto kloubů vyvolává výrazné vřetenovité zduření PIP a nápadnou postupnou atrofizaci interoseálních svalů jakož i počátek tvorby kloubních deformit (Obrázek 1). Postupné poškození kloubní chrupavky a subchondrální kosti vyvolá nakonec destrukci kostních částí kloubu, která podmiňuje subluxaci až luxaci zbytků kostních částí a omezení funkce v kloubech PIP a MCP. Běžný je též vývoj postupné radiální rotace karpálních kostí a vytvoření tzv. ulnární deviace prstů rukou.

Postižení větších kloubů jako je rameno či koleno a loket je běžnou součástí onemocnění a jejich funkční zdatnost záleží jen na stavu kloubní chrupavky a destruktivního procesu. U kolen je typickým vývoj ke kloubní nestabilitě až viklavosti s uhýbáním do valgozity a dále postavení v různě velké flexi, vyvolávané kontrakturou flexorů stehna a bérce. Podobné deformity velkých kloubů se vyvíjejí i na ostatních velkých kloubech HK i DK. Častou komplikací, která se vyvine na základě vtlačení synoviálního výpotku z kloubu kolenního do popliteální cysty mezi lýtkovými svaly, je tzv. **Bakerova cysta**, jež vyvolá bolestivé zduření a může být lehce zaměněna za hluboký žilní zánět.

Další a pro život nemocného významné postižení je v oblasti **krční páteře**. Zánět může postoupit na drobné meziobratlové klouby a vazivový aparát páteře, zvl. krčního segmentu. Dojde-li k uvolnění transversálního ligamenta v atlanto-axiálním kloubu, které zpevňuje a udržuje postavení dentu ve stabilní poloze vůči oblouku prvního obratle – atlasu, může dojít k jeho ventrální subluxaci, kompresi míchy a k následným příznakům útlaku, jako jsou neztížitelné bolesti šíje a hlavy, závratě a parestézie a nakonec projevy cervikální myelopatie až quadraparéza – ta je však velmi vzácná.

Vedle kloubních struktur jsou těž chorobným zánětlivým procesem postiženy i tzv. měkké mimokloubní tkáně jako jsou šlachy a jejich pochvy (tendosynovitidy), přilehlé burzy (burzitidy) a svaly (lokální myozitidy). Kůže nad postiženými klouby bývá z počátku edematózně prosáklá, později se ztenčuje a atrofuje. Výrazná bývá hlavně v počátečních obdobích chladná potivost dlaní. Na akrálních částech postižených končetin se někdy objeví známky vaskulitického postižení konečných arterií a kapilár zvláště prstů či kůže, které může přejít až k různě rozsáhlým ischemickým defektům vedoucím k periferním gangrenám.

Postižení vnitřních orgánů

Plicní postižení je méně časté a zahrnuje jak pleuritidu s malým výpotkem, tak intersticiální fibrózu a méně častou lokalizaci revmatoidních uzlů přímo v plicní tkáni.

Postižení **srdce** má jen velmi řídkou klinickou manifestaci, nicméně zahrnuje instrumentálně prokazatelnou častou perikarditidu, stejně jako endokarditidu či myokarditidu. Poměrně často se objeví u dlouhotrvající choroby vývoj **sekundární amyloidózy**, která se pak manifestuje těžkým postižením ledvin nebo vzácnou lokalizací na srdci. Jinou formou ledvinového postižení je **analgetická nefritida** či **nefropatie**, vyvolaná podáváním injekcí solí zlata nebo dlouhodobým léčením D-penicilaminem. Někdy se projevuje u velmi aktivních nemocných, spíše však v dětském či mladistvém věku, těžká epi- až skleritida. Daleko častější je však suchá keratokonjunktivitida, která bývá součástí sekundárního sicca syndromu. Jako projev aktivity základního onemocnění bývá velmi častým průvodním jevem různě závažná **hypochromní anémie**, která výrazně reaguje na snížení aktivity nemoci. Je klasifikována jako anémie chronických onemocnění a její příčina není zcela vysvětlena. Je pokládána za důsledek snížení utilizace železa při nízkých sérových hladinách železa i erytropoetinu. Souběžně za

stejných podmínek aktivity se prokazuje postupně narůstající **trombocytóza**.

U mladších žen dochází někdy k projevům určité varianty RA, která se **nazývá Feltyho syndrom** a zahrnuje vedle polyartritidy přítomnost granulocytopenie a splenomegalie.

Laboratorní příznaky

Rozvinutá choroba RA se v laboratorních vyšetřeních projevuje vysokými hodnotami nespecifických testů pro zánět jako je nápadně vysoká rychlost sedimentace erytrocytů či vysoké hodnoty reaktantů akutní fáze, nejčastěji C-reaktivní protein (CRP) a vyšší hodnoty alfa2-globulinů spolu s pozdějším vývojem hypergammaglobulinémie.

Autoprotiátková aktivita se projeví u více než 85 % nemocných přítomností cirkulujících reumatoidních faktorů zvl. IgM izotypu, jež se určují běžně pomocí latex-fixačního testu (LFT). Nemocní v počtu asi do 30 % nemají prokazatelný RF-klinický průběh, jejich onemocnění je v zásadě mírnější, a proto tato skupina je vyčleněna jako zvláštní forma – **seronegativní RA**.

Významnou diagnostickou pomůckou revmatologa je vyšetření zmnožené **synoviální tekutiny** z postižených kloubů. U RA je obvykle mírně zakalená, nažloutlá, se sníženou viskozitou. Počet buněk při zánětu je zvýšen a podle jeho kvalitativního složení lze usuzovat na jeho původ – u RA a jiných zánětů včetně bakteriálních a dny je převažná polymorfonukleárních buněk, při virové účasti pak mononukleárních. Dále se provádí i významné určování přítomnosti jak specifických antigenů zúčastněných infekcí, tak

Obrázek 1. RA – počínající deformity ruky – stádium III, výrazná atrofie interoseálních svalů



Obrázek 2. RA – rtg skeletu ruky – stádium III, počínající subluxace v kloubech MCP I–III



i autoprotilátek. Podobně se provádí též analýza biochemická a enzymatická.

Rentgenologické vyšetření je zatím nezastupitelné, i když postupně je stále doplňováno dalšími technickými prostředky jako je ultrazvuk a magnetická rezonance. U RA je v počátečních stádiích platným znakem přítomnosti zánětu: průkaz periartikulární osteoporózy a později pak malých okrajových defektů kosti – **erozí**, které se nejprve objevují na místech, jež nejsou kryta chrupavkou. Pozdější pokročilé změny jsou popisovány jako zúžení kloubní štěrbiny, zvětšování erozí a vývoj destruktivní spolu s následnými různě pokročilými deformitami – v posledních letech jen vzácně dochází ke kostěným srůstům-ankylozám. Typickým RTG nálezem je zanoření (protruze) hlavičky kosti stehenní do kosti pánevní.

Diagnóza

K diagnostickému procesu přispívá užívání kritérií z roku 1988, ke kterým patří: ranní ztuhlost trvající jednu hodinu a více; artritida 3 a více ze 14 kloubních oblastí; artritida ručních kloubů (RC, MCP, PIP); symetrická artritida; revmatoidní uzly; revmatoidní faktory; RTG změny (na předozadním snímku ruky – kostní dekalcinace, eroze) (Obrázek 2). K diagnóze je nutná přítomnost alespoň 4 příznaků, přičemž znaky 1–4 musí trvat alespoň 6 týdnů.

Podle pokročilosti anatomických změn a RTG se dělí RA podle Steinbrockera na čtyři stádia:

- I. žádné destrukce, jen periartikulární poróza;
- II. poróza, mírné destrukce, žádné deformity;
- III. destrukce chrupavky a kosti, deformity, rozsáhlé svalové atrofie, mimokloubní změny;
- IV. fibrozní či kostěnná ankyloza.

Podle funkčního postižení jsou pak nemocní hodnoceni na 4 třídy:

- I. plná zdatnost;
- II. omezení pro náročnou práci;
- III. omezení i v běžném životě;
- IV. potřeba druhé osoby.

Diferenciální diagnóza je někdy obtížná a zdlouhavá, neboť některé další artritidy mají podobný začátek. Nejvíce přicházejí v úvahu seronegativní spondartritida a reaktivní artritidy, dále psoriatická artritida či erozivní osteoartróza ručních kloubů a nakonec i infekční artritidy zvl. virové.

Léčení

Léčení RA je komplexní, tj. zahrnuje jak určitá **režimová opatření**, tak **fyzikální a pohybové léčení** – rehabilitaci, dále nespecifické protizánětlivé a analgetické prostředky – **nesterooidní antirevmatika (NSA)** a léky, jež **modifikují průběh choroby** (disease modifying drugs-DMDs) včetně **glukokortikosteroidů**. Žádný z těchto uvedených prostředků nelze opomíjet bez možného poškození nemocného. Největší rizika přinášejí však léky modifikující chorobu, kterým se též někdy říká „bazální“, neboť jsou schopny do určité míry ovlivnit přirozený průběh onemocnění. Mezi ně dnes patří:

1. **soli zlata** – zvl. sodná sůl kyseliny aurothioablečné (Tauredon) v inj. formě. Dávkování je 10–50 mg 1× týdně

ně i.m., vyvolává kožní reakce, stomatitidu, poškození ledvin a útlum krvetvorby

2. **antimalarika** – chlorochin (Delagil) 250 mg tabl nebo hydroxychlorochin (Plaquenil) tabl 200 mg – nutné oční kontroly pro nebezpečí indukce keratopatie či nevratné retinopatie
3. **sulfasalazin** – (Salazopyrin, Sulfasalazin) obsahuje dvě složky – sulfapyridin a 5-aminosalicylovou kyselinu. Tabl. po 500 mg se podávají ve stoupající dávce až do 2–3 g denně. Vyvolává nauzeu, vyrážky, leukopenii, vzestup jaterních aminotransferáz. Při podávání u mužů snižuje počet spermií a vyvolává jejich morfologické abnormality – změny jsou reverzibilní
4. **metotrexát** – podává se v dávce 5–15 mg 1× týdně jak per os, tak i.m. nebo i.v. Dnes patří mezi nejpodávanější lék u RA. Může vyvolat útlum kostní dřeně, je hepatotoxický, vyvolává kožní vyrážky a snižuje obranyschopnost vůči infekcím či podmiňuje plicní alergickou reakci
5. **D-penicilamin** – v dávce do 750 mg per os, postupně jeho užití klesá pro nežádoucí projevy, jako je nefrotický syndrom, zánětlivé postižení svalů či útlum kostní dřeně a ageuzie
6. **cyklosporin** – je vyhrazen pro léčení závažnějších forem v dávce 2,5–5 mg /kg hmotnosti a den. Lépe se osvědčuje v kombinacích např. s metotrexátem. Při delším podávání působí nefrotoxicky a zvyšuje krevní tlak.
7. další léky jako je **azathioprin** a **cyklofosfamid** jsou u RA podávány jen výjimečně
8. **glukokortikosteroidy** – celkově se podávají nejlépe v počátcích onemocnění a při současné kombinaci s modifikujícími látkami pro svůj rychlý a spolehlivý krátkodobý účinek. Dlouhodobé podávání se doporučuje jen v malých udržovacích dávkách do 7,5 mg Prednisonu denně. U vysoce aktivních případů s projevy viscerálními nebo na zahájení léčebné kúry DMRs lze podat tzv. pulzní formu, kdy se podá v dlouhodobé infuzi jednorázově až 1000 mg metylprednizolon-sukcinátu 3× po sobě obden. Tuto léčbu je vhodné podávat na lůžku pro možnost kardiálních komplikací.

Glukokortikoidy lze též podávat ve zvláštní depotní mikrokrytalické formě v lokální aplikaci do vysoce zánětlivých kloubů, jež jsou dobře přístupné pro aplikaci.

Podobně lze podat intraartikulárně též radioaktivní izotop Yttria 90, obvykle do kolenního kloubu, kde vyvolá tzv. radiační synovektomii.

Chirurgie RA

Vedle celé řady mimořádných rekonstrukčních ortopedických zákroků lze nejčastěji indikovat parciální nebo totální synovektomii zvl. na kolenních kloubech nebo náhradu poškozených nosných kloubů umělou endoprotézou. Toto řešení je v současné době významným přínosem pro dlouhodobé řešení nenávratně poškozených kloubů.

Prognóza

Dlouhodobá prognóza nemocných záleží na míře, stupni a počtu poškozených kloubů i na poškození životně důležitých orgánů. Léčení ve všech formách je celoživotní.